

Morphologie, Physiologie und Pharmakologie des Ganglion ciliare der Katze

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Werner Rudolf Schaffner

aus Basel und Maisprach (BL)

1973

Riehen 1975
Merkel-Druck, Riehen

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät auf Antrag der Herren

Prof. Dr. A. Hürlimann und **Prof. Dr. W. Stingelin**

Basel, den 8. Mai 1973

Prof. Dr. M. Eichler
Dekan

Morphologie, Physiologie und Pharmakologie des Ganglion ciliare der Katze

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Werner Rudolf Schaffner

aus Basel und Maisprach (BL)

Riehen 1975
Merkel-Druck, Riehen

Die vorliegende Dissertation entstand unter der Anleitung von Prof. Dr. W. Stingelin, Ordinarius für Zoologie an der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel, und Prof. A. Hürlimann, Extraordinarius für Pharmakologie an der medizinischen Fakultät der Universität Basel.

Der morphologische Teil der Arbeit entstand an der zoologischen Anstalt der Universität. Die elektrophysiologischen und pharmakologischen Arbeiten wurden in Labors der F. Hoffmann-La Roche & Co. durchgeführt.

Für die wissenschaftliche Anleitung und die hilfreiche Kritik bei der Durchführung und Abfassung dieser Dissertation möchte ich den Proff. Dr. W. Stingelin und Dr. A. Hürlimann herzlich danken. Danken möchte ich auch PD Dr. W. Haefely für die hilfreiche Kritik während der Arbeit und bei der Abfassung des Manuskriptes.



Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
2. TOPOGRAPHIE UND HISTOLOGIE	3
2.1. Methodik	3
2.2. Resultate	4
2.2.1. Anatomie und Histologie des Ganglion ciliare	4
2.2.2. Blutversorgung des Ganglion ciliare	8
2.2.3. Auszählung von Ganglienzellen und postganglionären Axonen	10
2.2.4. Innervationsverhältnis der Ganglienzellen	12
2.3. Diskussion	13
3. ELEKTROPHYSIOLOGIE	15
3.1. Methodik	15
3.2. Resultate	19
3.2.1. Leitungsgeschwindigkeiten in postganglionären Nerven	19
3.2.2. Orthodrome ganglionäre Aktionspotentiale	20
3.2.3. 'Synaptische Potentiale'	23
3.2.4. Änderungen der ganglionären Erregbarkeit durch vorherige Aktivität	24
3.3. Diskussion	29
4. PHARMAKOLOGIE	33
4.1. Methodik	33
4.2. Resultate	33
4.2.1. Cholinozeptoren	33
4.2.1.1. Nikotinische Rezeptoren	
4.2.1.2. Muskarinische Rezeptoren	
4.2.1.3. Diskussion	
4.2.2. Adrenozeptoren	52
4.2.2.1. Resultate	
4.2.2.2. Diskussion	

4.2.3. 5-Hydroxytryptamin(5-HT)-Rezeptoren	57
4.2.3.1. Resultate	
4.2.3.2. Diskussion	
4.2.4. Histaminrezeptoren	61
4.2.4.1. Resultate	
4.2.4.2. Diskussion	
4.2.5. Polypeptide	66
4.2.6. Aminosäuren	67
4.2.6.1. Resultate	
4.2.6.2. Diskussion	
5. SCHLUSSDISKUSSION	71
6. ZUSAMMENFASSUNG	77

1. EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit 2 Aspekten des Ganglion ciliare der Katze: mit seiner Topographie und Histologie sowie mit elektrophysiologischen und pharmakologischen Fragestellungen.

Während verschiedene sympathische Ganglien von Säugetieren (Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte), von Chelonien und Anuren beliebte Untersuchungsobjekte der Morphologen, Physiologen und Pharmakologen sind und wesentliche Erkenntnisse der Synapsen-Physiologie und -Pharmakologie im allgemeinen auf Studien an sympathischen Ganglien beruhen, ist sehr wenig über die ganglionäre Transmission im parasympathischen System bekannt.

Ueber das sympathische Ganglion cervicale superius der Katze existiert eine besonders umfangreiche Literatur. Es war daher verlockend, an der gleichen Spezies ein parasympathisches Ganglion mit Methoden zu untersuchen, die sich beim Studium des Ganglion cervicale superius bewährt haben. Das Ganglion ciliare ist für diese Arbeit gewählt worden, weil es verglichen mit anderen parasympathischen Ganglien verschiedene günstige und für elektrophysiologische Untersuchungen notwendige Besonderheiten aufweist. Während die meisten parasympathischen Ganglienzellen im Effektorgewebe diffus verteilt und nicht in anatomisch abgrenzbare Ganglien zusammengeschlossen sind, ist das Ganglion ciliare eindeutig als solches feststellbar. Zudem besitzt es verhältnismäßig lange postganglionäre Aeste. Im Verlauf meiner Untersuchungen ergab sich ein gut darstellbares Blutversorgungssystem. Diese Voraussetzungen ermöglichen eine Präparation des Ganglion ciliare der Katze in situ zu Untersuchungen der Physiologie und Pharmakologie der synaptischen Transmission.

Topographische und histologische Angaben über das Ganglion ciliare der Katze liegen von mehreren Autoren vor (Pines und Friedman, 1929; Slavich, 1932; Christensen, 1936; Grimes und von Sallmann, 1960). Das Ganglion wird als länglich eiförmiger Körper von maximal 2 mm Durchmesser beschrieben. Es befindet sich zwischen der ventrolateralen Fläche des Fasciculus opticus und dem M. rectus inferior an der Abzweigung der Aeste des

N. oculomotorius zum M. rectus inferior und zum M. obliquus inferior. Zwei postganglionäre Aeste entspringen aus dem Ganglion (Nn. ciliares breves lateralis und medialis). Einige Millimeter vom Ganglion entfernt, befindet sich im N. ciliaris brevis lateralis ein akzessorisches Ganglion.

Die Ganglienzellen des Ganglion ciliare gehören nach Pines und Friedmann (1929) und Slavich (1932) zum multipolaren Typ. Jede Zelle ist von einer Kapsel mit Satellitenzellen umgeben. Die kurzen Ciliarnerven enthalten vor ihrer Vereinigung mit den langen Ciliarnerven nur dünne myelinisierte Fasern von annähernd gleichem Durchmesser (2 bis 3 μ).

Ueber die synaptische Uebertragung im Ganglion ciliare und deren chemische Beeinflussung ist nur wenig Literatur vorhanden. Aus der Arbeit von Whitteridge (1937) geht nicht eindeutig hervor, ob es sich bei seinen Resultaten jeweils um ganglionäre oder postganglionäre Ableitungen handelt. Seine Untersuchungen beschränken sich auf Leitungsgeschwindigkeitsmessungen in postganglionären Nerven, Form der Aktionspotentiale und Untersuchungen über Bahnung und Hemmung, wobei er weder das eine noch das andere Phänomen klar zeigen konnte. 1953 publizierten Perry und Talesnik eine Arbeit über die Beeinflussung der ganglionären Transmission durch Acetylcholin, Nikotin und Hexamethonium. Sowohl Acetylcholin als auch Nikotin führten zu einem Depolarisationsblock, während Hexamethonium die ganglionäre Transmission blockierte, ohne zu depolarisieren. In dieser Arbeit wurde nur die Veränderung von Einzelpotentialen gezeigt; der zeitliche Verlauf der Pharmakonwirkung aber ist nicht belegt. In einer Publikation von russischen Forschern (Melnichenko und Skok, 1969) wird über in vivo Ableitungen mit intrazellulären Methoden berichtet. Diese Arbeit scheint sehr unklar, und deshalb müssen die Resultate über Membranpotentialmessungen und über anti- und orthodrome hervorgerufene Aktionspotentiale mit Vorsicht interpretiert werden.

In einem ersten morphologischen Teil wurde versucht, die Blutversorgung des Ganglion abzuklären, die Zahl der Ganglienzellen und deren Verteilung im Ganglion zu bestimmen und das 'Input-Output-Verhältnis' zu beleuchten. Ein zweiter, elektrophysiologischer

Teil handelt von elektrischen Phänomenen der synaptischen Uebertragung und ein dritter, pharmakologischer Teil von deren Beeinflussung durch chemische Substanzen.

2. TOPOGRAPHIE UND HISTOLOGIE

2.1. Methodik

Für die histologischen Untersuchungen wurde von 30 Katzen das Ganglion ciliare aus der Orbita herauspräpariert. Anschliessend wurden die Ganglien in einem Alkohol/Formol/Eisessig-Gemisch (AFE) fixiert, entwässert, in Paraffin eingebettet und in Schnittserien von 10 bis 20 μ Dicke geschnitten. Die Schnitttrichtung wurde parallel zu den Nn. ciliares breves gewählt. Zur Darstellung der Neurofibrillen wurden die Schnitte nach Bodian mit Albumosesilber imprägniert und anschliessend mit Kresylviolett gefärbt. Als Vergleich wurde ein Ganglion cervicale superius der Katze in der Serie mitgeführt. Von 11 Ganglien wurden die Nn. ciliares breves und von 3 Ganglien der Ramus inferior N. III in Querschnittserien 10 μ dick geschnitten und nach Bodian mit Silber imprägniert.

Zur Untersuchung der Blutversorgung des Ganglions wurden Gefässausgüsse mit Plastoid (Röhm und Haas, Pharma GmbH, Darmstadt) hergestellt. Die Plastoidmasse wurde in die A. carotis communis injiziert, anschliessend in Formol bei 40° C polymerisiert und in HCl korrodiert.

Zur Auszählung der Ganglienzellen wurde ein Zehner-Messocular verwendet. Die Kalibrierung bestand aus einem Quadrat von 0,25 cm² Fläche und war in 25 kleinere Quadrate unterteilt. Diese Quadrate wurden mit dem Kreutztisch über die Querschnittsfläche verschoben. Dies gewährte eine lückenlose Auszählung der Ganglienzellen. Es wurden Schnitte von 12 μ Dicke ausgezählt. Sämtliche Zellen mit Nucleus und Nucleolus wurden für die Auszählung berücksichtigt. Jeder Schnitt wurde gezählt. Bei dieser Zählmethode muss mit Fehlern gerechnet werden. Ein möglicher Fehler wäre, dass einige Zellen 2 Nucleoli enthalten, und dass der Schnitt zwischen diesen

hindurch geht. Dies würde zur doppelten Auszählung der Zelle führen. Dieser Fehler ist wahrscheinlich klein und kann vernachlässigt werden. Eine schwerwiegendere Fehlerquelle jedoch liegt im Anschneiden von Nucleoli, so dass die Teile auf sich folgende Schnitte zu liegen kommen und deshalb teilweise doppelt gezählt werden. Dieser Fehler wurde nach der Methode von Billingsley und Ranson (1918) ausgeschaltet.

Die beiden Autoren gehen von folgender Annahme aus: Der mittlere Durchmesser der Nucleoli beträgt $2,5\mu$. Bei einer Schnittdicke von 12μ muss angenommen werden, dass ungefähr 20 % aller Nucleoli irgendwo in ihrem Querschnitt angeschnitten werden. Wird der Nucleolus in der mittleren Hälfte geschnitten, so können beide Teile dick genug sein, um gesehen und als 2 Nucleoli gezählt zu werden. Wird der Nucleolus im äusseren Viertel angeschnitten, so wird nur der grössere Teil des Nucleolus gezählt. Es kann deshalb daraus geschlossen werden, dass die Hälfte der angeschnittenen Nucleoli doppelt gezählt wird, die andere Hälfte nur einmal. Diese Ueberlegungen führen zur Annahme, dass die erhaltene Zellzahl um 10 % zu hoch liegt und um diesen Wert korrigiert werden muss.

Zur Auszählung der prä- und postganglionären Fasern wurde dieselbe Methode verwendet wie zur Bestimmung der Zellzahl des Ganglions. Die präganglionären Fasern wurden nahe am Ganglion gezählt, da sich hier die parasympathischen Fasern auf einer Seite des N. oculomotorius zusammengeschlossen haben (Christensen, 1936). Die postganglionären Axone wurden unmittelbar nach Austritt der kurzen Ciliarnerven aus dem Ganglion gezählt.

2.2. Resultate

2.2.1. Anatomie und Histologie des Ganglion ciliare

Das Ganglion ciliare wurde immer an der ventralen oder ventromedialen Seite des Fasciculus opticus, eingebettet zwischen dem M. rectus inferior und dem medialen inferioren Teil des M. retractor bulbi, gefunden. Die Form des Ganglions war sehr variabel. Es konnten dreieckige bis ellipsoide Ganglien gefunden werden. Der grösste Durchmesser schwankte zwischen 1 und 2 mm. Das Ganglion war an seiner unteren Seite fest mit dem Ast des N. III zum M. obliquus inferior verbunden. Von diesen Nerven aus zogen

Seitenäste in den Rectus inferior. Dadurch wurde das Ganglion mit seiner unteren Seite am Rectus inferior angeheftet. Aus dem Ramus inferior N. III treten präganglionäre Fasern ins Ganglion ein. Eine anatomisch feststellbare präganglionäre Wurzel war jedoch nicht vorhanden. (Abb. 1).

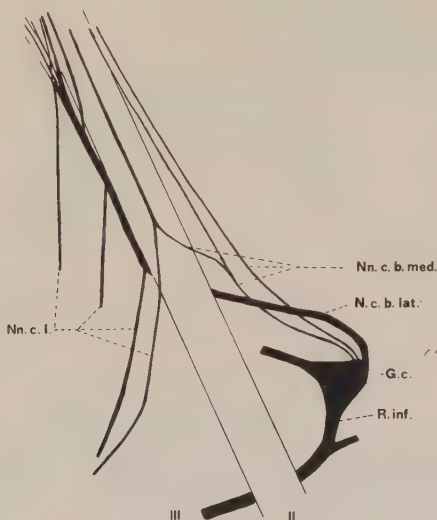


Abb. 1: Schematische Darstellung der Orbitalnerven. Beziehung Ganglion ciliare, kurze Ciliarnerven und lange Ciliarnerven.

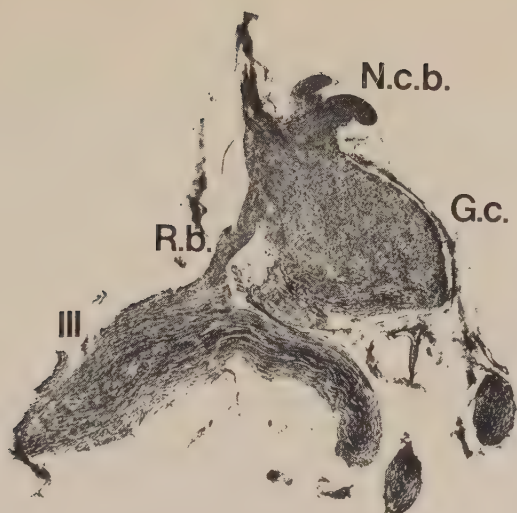
G.c.: Ganglion ciliare, N.c.b.lat.: N. ciliaris brevis lateralis, Nn.c.b.med.: Nn. ciliares breves mediales, II: Fasciculus opticus, III: N. oculomotorius, R.inf.: Ramus inferior des N. III, Nn.c.l.: Nn. ciliares longii.

Die postganglionären Fasern verlassen das Ganglion mit den Nn. ciliares breves. Diese treten an der medialen Seite des Ganglions aus und ziehen zusammen mit dem Fasciculus opticus zum Bulbus. In der Regel waren ein dicker und 2 bis 3 dünne kurze Ciliarnerven vorhanden. Der dickere, N. ciliaris brevis lateralis,

läuft zwischen dem inferioren Teil des M. retractor bulbi und der ventralen Seite des Fasciculus opticus auf dessen laterale Seite und zieht mit ihm zusammen zum Bulbus. Etwa 4 mm nach Austritt des lateralen kurzen Ciliarnerven aus dem Ganglion vereinigte er sich mit einem N. ciliaris longus N.V. An dieser Stelle war regelmässig ein kleines akzessorisches Ganglion sichtbar. Während des weiteren Verlaufs des lateralen Ciliarnerven vereinigten sich noch 1 bis 2 lange Ciliarnerven mit ihm. Wenige mm vor Eintritt in den Bulbus spaltet sich der N. ciliaris brevis lateralis in 6 bis 7 feine Aeste auf. Die 2 bis 3 dünnen Ciliarnerven werden als Nn. ciliares breves mediales bezeichnet. Die medialen Ciliarnerven ziehen an der medialen Seite des Fasciculus opticus zum Bulbus. Am häufigsten treten 2 mediale Ciliarnerven aus dem Ganglion aus. Einer davon läuft immer direkt zum Bulbus, der andere kann sich aufteilen und vereinigt sich immer mit einem langen Ciliarnerv (Abb. 1).

Bei ungefähr 3 % der präparierten Orbitae trat nur ein kurzer Ciliarnerv aus dem Ganglion aus. Dieser zieht entweder als lateraler Ciliarnerv zum Bulbus, oder er teilt sich unter dem Fasciculus opticus in einen dicken lateralen und einen dünneren medialen Teil.

a.



b.

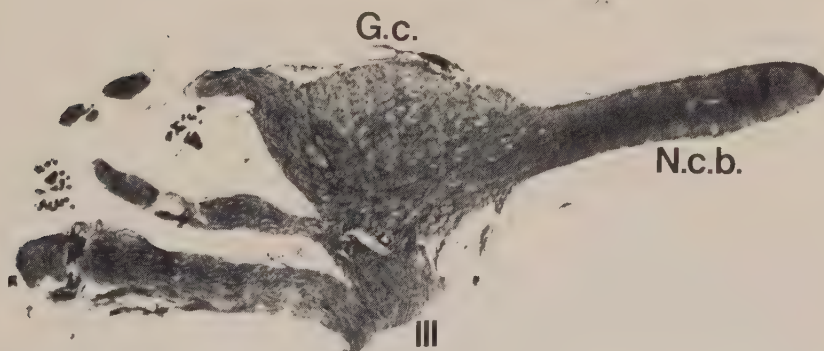


Abb. 2: Ganglion ciliare quer, 12μ , Bodian-Kresylviolet, $12\times$
a. Ganglion mit Radix brevis N. III (R.b.).
b. Verteilung der Fasern und Zellen im Ganglion.
Abkürzungen wie in Abb. 1.

In Abb. 2 sind zwei quer geschnittene Ganglien abgebildet. In Schnitt a ist die parasympathische Wurzel, welche als Radix brevis beschrieben wird, innerhalb des Ramus inferior sichtbar. Diese Fasern sind längs getroffen. Ebenfalls parallel zum Faserverlauf geschnitten sind die austretenden Nn. ciliares breves. Wie oben

erwähnt, ist das Ganglion fest verbunden mit dem Ramus des N. III zum M. obliquus inferior (Abb. 2a). Die Ganglienzellen waren nicht regelmässig über den gesamten Querschnitt verteilt, es waren vielmehr regionale Anhäufungen sichtbar. So lagen insbesondere im Zentrum des Ganglions die Neuronen weit auseinander. Zwischen präganglionärem und postganglionärem Pol und an der entfernten, dem Bulbus oculi zugekehrten Seite des Ganglions lag die Hauptmasse der Ganglienzellen. In der Zone dazwischen fanden sich vor allem myelinisierte Fasern. Diese dürften zum grössten Teil die Axone der Ganglienzellen selbst sein, wobei ein gewisser Anteil sicher auch präganglionäre Fasern sind (Abb. 2b).

2.2.2. Blutversorgung des Ganglion ciliare

Da in der Literatur keine Angaben über die arterielle Blutzufuhr des Ganglion ciliare der Katze zu finden waren, musste diese im Hinblick auf elektrophysiologische Untersuchungen abgeklärt werden. Zu diesem Zweck wurden Gefässausgüsse hergestellt.

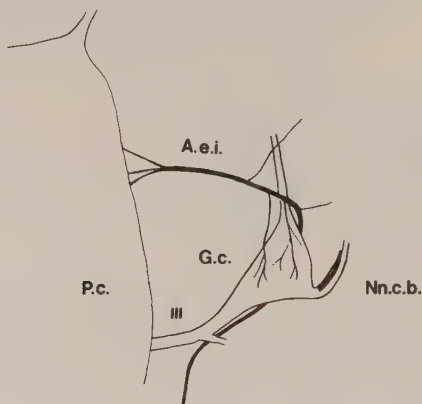


Abb. 3: Schematische Darstellung der arteriellen Blutversorgung des Ganglion ciliare.
Abkürzungen wie Abb. 1. A.e.i.: A. ethmoidalis interna, P.c.: Plexus caroticus.

Die Orbitalstrukturen der Katze werden zur Hauptsache von der A. ophthalmica und der A. ethmoidalis interna mit Blut versorgt. Die A. ophthalmica entspringt am anterioren Rand des Plexus caroticus und versorgt im wesentlichen Strukturen oberhalb des Fasciculus opticus und den Bulbus oculi mit arteriellem Blut. Am unteren Rand des Plexus caroticus entspringen 2 bis 3 anastomosierende Arterien, welche sich zur A. ethmoidalis interna vereinigen und durch das Foramen opticum in die Ethmoidalregion ziehen. Diese Arterie versorgt den M. rectus inferior und den inferioren Teil des M. retractor bulbi. Auf ihrem Weg zur Ethmoidalregion umrundet die A. ethmoidalis interna das Ganglion ciliare und gibt 3 bis 4 Abzweigungen an dieses ab (Abb. 3). Zwei der abzweigenden Aeste ziehen zu der dem Plexus zugewandten Seite des Ganglions. Ein bis zwei Aeste treten von der medialen Seite des Ganglions an dieses heran. Das Ganglion besitzt 2 bis 3 venöse Abflüsse über zwei verschiedene Venen. Diese beiden Venen führen Blut aus dem Venenplexus, der in der Region des Plexus caroticus liegt. Sie laufen parallel zum Rectus inferior bulbuswärts und münden unterhalb der Ansatzstelle des Muskels am Bulbus in die V. facialis profunda. Ein regelmässig auftretender venöser Abfluss ist an der anterioren Seite des Ganglions an der Stelle, wo der Ramus inferior N. III zum Musculus obliquus inferior zieht, zu sehen. Dieses Gefäss zieht entlang der A. ethmoidalis interna Richtung Plexus caroticus und mündet am lateralen Rand des Rectus inferior in die dort vom Venenplexus zur V. facialis profunda ziehende Vene. Die beiden anderen venösen Abflüsse liegen medioventral resp. ventral vom Ganglion. Der eine ist ein feines Gefäss, welches in die medial vom Rectus inferior laufende Vene mündet. Der andere venöse Abfluss zieht an der Unterseite des N. oculomotorius nach caudal und verschwindet im Venenplexus (Abb. 4).

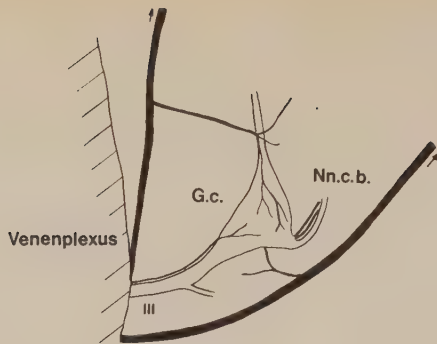


Abb. 4: Schematische Darstellung der venösen Abflüsse des Ganglion ciliare.
Abkürzungen wie Abb. 1.

In histologischen Schnitten fiel auf, dass verglichen mit dem Ganglion cervicale superius der Katze sehr wenig Gefäße innerhalb des Ganglion ciliare feststellbar waren. Es wurde deshalb ein Vergleich der Anzahl Gefäße pro mm² Querschnittsfläche zwischen Ganglion ciliare und Ganglion cervicale superius angestellt. Pro Flächeneinheit waren beim Ganglion ciliare (Durchschnitt von 3 Ganglien) 3 Gefäße vorhanden, während es beim Ganglion cervicale superius im Durchschnitt 11 Gefäße pro mm² waren. Die Gefäße waren im oberen Halsstrangganglion v.a. im Zentrum angeordnet, im Ganglion ciliare aber zur Peripherie hin verschoben. Bei diesem Vergleich wurden nur Gefäße von mindestens 15 μ Durchmesser berücksichtigt, da die Identifizierung kleiner Gefäße und Kapillaren unmöglich war.

2.2.3. Auszählung von Ganglienzellen und postganglionären Axonen

Von 7 Ganglien wurde die Zellzahl bestimmt. Diese Auszählung ergab eine durchschnittliche Zellzahl von 3'648 Ganglienzellen. Wie im Abschnitt Methodik (2.1.) erwähnt, musste dieser Wert um 10 % korrigiert werden, da die Möglichkeit besteht, dass Nucleoli durchschnitten und zweimal gezählt worden sind. Daraus ergab sich als effektive mittlere Zellzahl 3'284. (Tabelle 1).

Bei der Auszählung der postganglionären Axone wurden 8 Ganglien geschnitten, bei welchen nur 1 postganglionärer Ast aus dem Ganglion austrat, und 3 Ganglien mit einem lateralen und 2 medialen Ciliarnerven. Die Zahl der Axone wurde kurz nach ihrem Austritt aus dem Ganglion bestimmt, da in diesem Bereich nur myelinisierte postganglionäre Axone von 2 bis 3μ Durchmesser vorhanden sind (Christensen, 1936; Grimes und von Sallmann, 1960). Die mittlere Anzahl der postganglionären Fasern betrug 3'303. (Tabelle 2).

Tabelle 1

Anzahl Ganglienzellen pro Ganglion ciliare

	unkorrigierte Werte	korrigierte Werte (-10 %)
Einzelwerte	3426	3083
	3726	3353
	3726	3353
	4110	3699
	3389	3050
	3477	3130
	3688	3320
Durchschnittswerte	3648 $\pm$ 94 (S.E.)	3284 $\pm$ 84 (S.E.)

Tabelle 2

Anzahl postganglionäre Axone

	N. ciliaris brevis		Summe der Fasern
	med.	lateralis	aus med. und lateralis
Einzelwerte	1110	2037	3147
	1194	2050	3244
	1203	2066	3269
			3223
			3351
			3381
			3380
			3320
			3342
			3358
			3319
Durchschnittswert			3303 $\pm$ 22 (S.E.)

Die Axone der Ganglienzellen sind ungleich auf die kurzen Ciliarnerven verteilt. Ungefähr 2/3 der postganglionären Fasern laufen durch den N. ciliaris brevis lateralis und 1/3 der Axone durch die Nn. ciliares breves mediales zur Iris- und Ciliarmuskulatur.

Die erhaltenen Werte für die Ganglienzellen und die postganglionären Axone sind nicht signifikant voneinander verschieden.

2.2.4. Innervationsverhältnis der Ganglienzellen

Von 3 Katzen wurde der Ramus inferior N. III unmittelbar vor dem Ganglion geschnitten. In dieser Region besteht der N. oculomotorius aus dicken und dünnen myelinisierten Fasern, wobei die dünnen als die präganglionären Neurone bestimmt wurden (Christensen, 1936). Diese sind auf einer Seite des N. oculomotorius angeordnet und deshalb leicht auszuzählen. Die ermittelte Anzahl präganglionärer Fasern betrug 155. (Tabelle 3).

Das Innervationsverhältnis liess sich aus der Anzahl präganglionärer Fasern (155) und der Anzahl Ganglienzellen (3'284) berechnen und beträgt ca. 1 : 21. Dies bedeutet, dass eine präganglionäre Faser im Durchschnitt mit mindestens 21 Ganglienzellen synaptische Kontakte aufnimmt.

Tabelle 3

Anzahl präganglionäre Axone

Einzelwerte	171 140 153
Durchschnittswerte	155

2.3. Diskussion

Sowohl Christensen (1936) als auch Grimes und von Sallmann (1960) beschreiben das Ganglion ciliare ventrolateral vom Fasciculus opticus. Für die vorliegende Studie sind ca. 200 Orbiatae für elektrophysiologische Versuche präpariert worden. Dabei ist das Ganglion immer ventral oder ventromedial vom Fasciculus opticus gefunden worden. Die genannten Autoren haben die gesamte Orbita herausgenommen und unter einer Präparierlupe untersucht. Bei diesem Vorgehen scheint es mir durchaus wahrscheinlich, dass die Orbitalstrukturen verschoben sind. In ihren Arbeiten beschreiben sie, dass die Nn. ciliares breves mediales unter dem Opticus durchziehen würden. Nach meinen Befunden jedoch zieht der N. ciliaris brevis lateralis unter dem Opticus durch, d.h. von medial nach lateral. Eine weitere Bestätigung für die ventromediale Lage des Ganglion ciliare resp. ein Befund, der gegen die ventrolaterale Lage spricht, ist bei Grimes und von Sallmann (1960) zu finden. Sie beschreiben, dass das Ganglion an der Verzweigung des N. oculomotorius in die Äste zum Rectus inferior und Obliquus inferior liege. Diese Verzweigung jedoch ist regelmässig medial vom Fasciculus opticus zu finden. Je nachdem, ob diese Teilung des N. oculomotorius weit hinten in der Orbita liegt oder leicht Richtung Bulbus oculi verschoben ist, befindet sich das Ganglion entweder ventral oder ventromedial vom Fasciculus opticus.

Die arterielle Blutversorgung des Ganglions erfolgt über Seitenäste der A. ethmoidalis interna. Dass das Hauptgefäß der Orbita, die A. ophthalmica, in keinem Fall an der arteriellen Blutzufuhr des Ganglions beteiligt ist, ist erstaunlich. Allerdings wird bei genauer Abklärung der Lage der einzelnen Orbitalstrukturen klar, dass dies nicht ohne weiteres möglich wäre. Das Ganglion ciliare liegt im hinteren Drittel der Orbita, medial und ventral zum Fasciculus opticus auf dem M. rectus inferior. Die A. ophthalmica dringt zwischen M. rectus superior und den beiden oberen Teilen des Retractor bulbi in die Orbita ein. Sie zieht erst etwa in der Hälfte der Orbita auf die mediale Seite des Fasciculus opticus. Zwischen der A. ophthalmica und dem Ganglion ciliare liegen somit der Opticus und der 4-teilige Retractor bulbi. Dies wird einer der Gründe sein, weshalb die Ophthalmica nicht mit dem Ganglion

in Kontakt steht. Der zweite Grund muss in der Ausbildung des Plexus caroticus liegen resp. in der Eigenart der Blutversorgung des Katzenhirns via A. carotis externa und deren Fortsetzung, der A. maxillaris interna. Diese Plexusbildung hat zur Folge, dass die A. ophthalmica nicht aus dem Circulus Willisii entspringt und deshalb nicht durch das Foramen opticum in die Orbita eintritt (vgl. Primaten, Lagomorpha, Rodentia). Es muss eine andere Arterie die Blutversorgung der hinteren Orbitalstrukturen übernehmen. Bei der Katze ist dies die A. ethmoidalis interna. Sie dringt in der hinteren Hälfte der Orbita zwischen den Mm. recti lateralis und inferior durch, umrundet das Ganglion ciliare und zieht durch das Foramen opticum in den Hirnschädel und nach vorn in die Ethmoidalregion. Entsprechend ist auch der venöse Abfluss gestaltet. Dieser läuft nicht via V. ophthalmica, sondern einerseits zum Venenplexus und andererseits via abfließenden Gefässen desselben zur V. facialis profunda.

Im Ganglion ciliare waren pro mm² Querschnittsfläche 3 Gefässe, im Ganglion cervicale superior deren 11 vorhanden. Geschätzt auf das Gesamtvolumen der Ganglien ergibt dies relativ und absolut eine kleinere Gefässzahl für das Ganglion ciliare. Die Angabe der Gefässzahl pro Flächeneinheit oder pro Volumeneinheit ohne Berücksichtigung der Lage der Gefässe im Ganglion führt zu falschen Schlüssen. Während im Ganglion ciliare die Gefässe einzeln an der Peripherie verteilt sind, liegen sie im Ganglion cervicale superior zusammengeballt im Zentrum und sind nur vereinzelt peripher angeordnet. Diese Verteilung aber hat zur Folge, dass die weiteste Entfernung zwischen Gefäss und Ganglienzelle in beiden Ganglien etwa gleich gross ist, d.h. die kleinere Gefässzahl im Ganglion ciliare lässt den Schluss auf eine schlechtere Blutversorgung nicht zu. Da aber die Kapillarisierung der Ganglien nicht untersucht werden konnte, besteht immerhin die Möglichkeit, dass diesbezüglich Unterschiede bestehen.

Es sind als Durchschnitt 3'284 Ganglienzellen und 3'303 postganglionäre Axone gezählt worden. Zwischen den beiden Zahlen besteht kein signifikanter Unterschied. Wenn der nicht korrigierte Wert von 3'648 Ganglienzellen mit der Anzahl postganglionärer Axone verglichen wird, so ist die Differenz nur schwach signifikant

($P > 0,01$). Es wäre demnach ziemlich unsicher, aus der Differenz zwischen den unkorrigierten Werten der Zellauszählung und den Werten der Axone auf die mögliche Existenz von Interneuronen (d.h. Zellen, deren Axone das Ganglion nicht verlassen) zu schliessen, zumal auch histologisch solche nicht nachgewiesen worden sind.

Das mittlere Innervationsverhältnis von präganglionären zu postganglionären Neuronen beträgt 1 : 21. Dies unter der Voraussetzung, dass nur postganglionäre Neurone gezählt worden sind. Aufgrund der obigen Resultate ist anzunehmen, dass Interneuronen ausgeschlossen werden können. Billingsley and Ranson (1918) haben nach Auszählungen der Ganglienzellen des Ganglion cervicale superior der Katze und der Nervenfasern im cervikalen Truncus sympathicus ein Innervationsverhältnis von ca. 1 : 32 errechnet. Somit kann der Wert von 1 : 21 für das Ganglion ciliare als durchaus wahrscheinlich angesehen werden. Dies bedeutet, dass eine starke Divergenz von präganglionären zu postganglionären Neuronen vorhanden ist. Ob allerdings eine multiple Innervation der Ganglienzellen, d.h. eine Konvergenz mehrerer präganglionärer Neurone auf eine Ganglienzelle vorhanden ist, kann in Analogie zu den grösseren sympathischen Ganglien nur vermutet werden, denn eine 1 : 1-Übertragung von Nervenimpulsen, wie sie von Blackman et al. (1969) an Hypogastricusganglien des Meerschweinchens gefunden wurde, stellt im autonomen Nervensystem eine Ausnahme dar.

3. ELEKTROPHYSIOLOGIE

3.1. Methodik

Allgemeines: Die Versuche wurden an ausgewachsenen Katzen beiderlei Geschlechts durchgeführt. Zur Narkose wurde α -Chloralose 60 mg/kg und Urethan 0,7 g/kg i.p. verwendet. Mit dieser Kombination konnte eine tiefe, langanhaltende Narkose erzielt werden bei hohem Blutdruck und ohne Beeinträchtigung der ganglionären Transmission, wie dies mit den allgemein verwendeten Barbituraten der Fall ist (Larabee und Posternak, 1952). Ueber eine Trachealkanüle wurden die Katzen während der ganzen Dauer des Versuches mit

einer Palmer-Pumpe künstlich beatmet. Der N. vagus und der cervikale Truncus sympathicus wurden beidseitig durchgeschnitten. Die rechte A. carotis communis wurde ligiert. Eine A. femoralis wurde kanüliert und der Katheter an einen Statham-Transducer angeschlossen. Dieses System war mit einem Monitor verbunden, der die kontinuierliche Kontrolle des Blutdruckes und der Herzfrequenz während des Versuches ermöglichte. Zusätzlich wurde ein Katheter in eine V. femoralis für i.v. Injektionen eingebunden. Während des ganzen Versuches wurde die Körpertemperatur der Katze mit einem durch den Oesophagus in den Magen vorgeschobenen Temperaturfühler kontrolliert und mittels einer gekoppelten Heizung im Operationstisch konstant bei 38 bis 39° C gehalten.

Darstellung des Ganglions: Nach Eröffnung der linken Schädelhälfte mit Bohrer und Knochenzange vor dem knöchernen Tentorium wurde die Dura aufgeschnitten und weggetrennt. Mit einer Saugpumpe wurden beide Hemisphären, das Dienzephalon und das vordere Mesencephalon inkl. den Colliculi superiores abgesaugt, sämtliche Cerebralarterien am Circulus Willisii ligiert und der linke N. oculomotorius an seiner Austrittsstelle am Boden des Hirnstamms durchtrennt. Um Zugang zum linken Ganglion ciliare zu finden, wurde das linke knöcherne Orbitaldach entfernt. Die in der bindegewebigen Hülle der Orbita liegenden A. ethmoidalis externa und V. ethmoidalis wurden ligiert. Anschliessend wurden der M. levator palpebrae und der M. rectus superior mit dem Thermo-Kauter herausgetrennt, die A. ophthalmica und die V. ophthalmica ligiert, sämtliche Äste des N. ophthalmicus N. V durchtrennt und der Fasciculus opticus freipräpariert. Die Nn. ciliares breves wurden vom N. II abgelöst, vor ihrem Eintritt in den Bulbus oculi durchtrennt und an einen Faden gebunden. Anschliessend wurden die noch in der Orbita verbliebenen Mm. recti, der M. retractor bulbi, der Fasciculus opticus und der Bulbus oculi zusammen mit den Mm. obliqui herausgetrennt, wobei speziell darauf geachtet werden musste, dass die Blutversorgung des Ganglions nicht tangiert wurde. Die in der Orbita verbleibenden Strukturen sind der sehr kurze N. III, welcher u.a. die präganglionären Fasern zum Ganglion ciliare enthält, das Ganglion ciliare mit den Nn. ciliares breves, die das Ganglion mit arteriellem Blut versorgende A. ethmoidalis interna und die vom Ganglion abfliessenden Venen. Die ganze Präparation

des Ganglion ciliare wurde unter einem Binocularmikroskop durchgeführt. Anschliessend wurden die Wundränder mit Michel-Klammern zusammengefasst. Dadurch entstand eine Vertiefung, in der sich das Ganglion ciliare, die postganglionären Nerven und der N. III befanden. Das ganze wurde mit warmem Paraffinöl überdeckt, um einerseits das Ganglion bei 38 bis 39° C zu halten, und um andererseits die nervösen Strukturen vor Austrocknung zu schützen.

Ableitungen: Ganglionäre Oberflächenpotentiale (= ganglionäre Demarkationspotentiale) wurden mit frisch chlorierten Ag-AgCl-Elektroden zwischen Ganglion und postganglionärem Ast abgeleitet, welche an einen in NaCl getränkten Baumwollfaden gebunden waren, der um das Ganglion geschlungen war (differente Elektrode). Monophasische postganglionäre Potentiale wurden mit einer weiteren Elektrode auf dem postganglionären Ast (in der Regel N. ciliaris brevis lateralis) abgeleitet (Abb. 5). Als indifferente Elektrode diente das gequetschte Ende des postganglionären Astes, welches mit einem Faden an eine Ag-AgCl-Elektrode gebunden wurde. Ganglionäre Oberflächenpotentiale wurden mit einem Gleichspannungsverstärker mit hohem Eingangswiderstand ($10^{10} \Omega$) vorverstärkt und auf dem unteren Strahl eines Tektronix RM 565 Zweistrahl-Oszilloskop aufgezeichnet. Die postganglionäre Ableitung wurde nach Wechselspannungsvorverstärkung auf dem oberen Strahl des Oszilloskops abgebildet. Ausschnitte der Oszillogramme wurden mit einer Polaroidkamera photographiert. Ausschläge nach oben bedeuten Negativität des Ganglions gegenüber den postganglionären Nerven (Depolarisation).

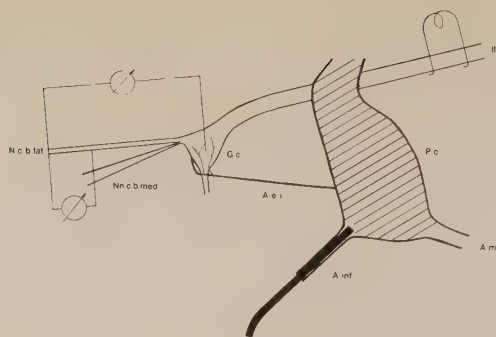


Abb. 5: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung.
 G.c.: Ganglion ciliare, N.c.b.lat.: N. ciliaris brevis
 lateralis, Nn.c.b.med.: Nn. ciliares breves mediales,
 III: N. oculomotorius, A.e.i.: A. ethmoidalis interna,
 A.inf.: A. infraorbitalis mit Polyäthylenkatheter,
 A.m.i.: A. maxillaris interna, P.c.: Plexus caroticus.

Reizung: Der N. oculomotorius wurde an seiner Austrittsstelle aus dem Hirn durchschnitten, auf Platinelektroden gelegt und mit monophasischen Rechteckenimpulsen von 0,05 msec Dauer aus einem Konstantstrom-Stimulator (Typ Nuclear Chicago) gereizt. Die Stimulationsfrequenz war während des ganzen Experimentes 0,5 Impulse/sec, ausser bei tetanischer Reizung, wo sie 50 - 100 Impulse während einiger Sekunden betrug.

Substanzinjektion: Die klassische Methode der retrograden Injektion in die A. lingualis eines Seitenastes der A. carotis externa, wie sie von Perry und Talesnik (1953) angewendet wurde, erwies sich als ungeeignet, da es durch retrograde Injektion in die A. lingualis zu einer momentanen Stauung des Blutflusses in der A. carotis externa kommt. Zusätzlich können die injizierten Substanzen in andere Strukturen abfließen, z.B. Muskeln, und dort unerwünschte und den Versuch störende Effekte (Muskelkontraktionen der Nacken- und Kiefermuskulatur) hervorrufen. Im Bestreben, die Substanzen möglichst nahe beim Ganglion zu injizieren, hatte sich schliesslich die A. infraorbitalis für diese Zwecke als geeignet erwiesen. Ein Katheter wurde in die A. infraorbitalis eingebunden und bis zum Plexus caroticus vorgeschoben. Sämtliche Gefässe aus dem Plexus, mit Ausnahme desjenigen zum Ganglion, wurden

ligiert. Damit war eine Injektion in Ganglionnähe gewährleistet (Abb. 5). Die Substanzen wurden in physiologischer NaCl-Lösung gelöst und in einem Volumen von 0,1 ml injiziert.

Folgende Substanzen wurden verwendet: Acetylcholinchlorid (ACh), DMPP (1,1-Dimethyl-4-phenylpiperazinumjodid), Nikotin, Tetramethylammoniumjodid (TMA), Hexamethoniumchlorid (C_6), Acetyl- β -methylcholinchlorid (Methacholin, MCh), Oxotremorinesquifumarat, Pilocarpinhydrochlorid, Physostigminsulfat (Eserin), AHR-602 (N-benzyl-3-pyrrolidylacetatmethobromid), McN-A-343 (4-(m-chlor-phenylcarbamoyloxy)-2-butynyltrimethyl-ammoniumchlorid), Atropinsulfat, Scopolaminhydrobromid, Adrenalin, Noradrenalin, Isopropylnoradrenalin (Isoprenalin, IPNA), Dihydroergotaminmethansulfonat (DHET), Propranolol, 5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat (Serotonin, 5-HT), Lysergsäurediethylamidtartrat (LSD-25), Histamin-dihydrochlorid, Mepyraminhydrochlorid (Neoantergan), synthetisches Angiotensin-II-amid (Hypertensin), synthetisches Bradykinin, γ -Aminobuttersäure (GABA), L-Glutaminsäure, Glycin, Bicucullin. Die injizierte Menge ist in Mol angegeben.

3.2. Resultate

3.2.1. Leitungsgeschwindigkeiten in postganglionären Nerven

An 19 Katzen wurde die Leitungsgeschwindigkeit in den Fasern der Nn. ciliares breves gemessen.

Es wurde folgende Versuchsanordnung verwendet: Gereizt wurde präganglionär mit Rechteckenimpulsen von 0,05 msec Dauer, und abgeleitet wurde vom postganglionären Ast mit 2 differenten Elektroden gegen das gequetschte Ende der kurzen Ciliarnerven (indifferente Elektrode). Der Abstand zwischen den beiden differenten Elektroden betrug je nach Länge des Ciliarnerven 6 bis 10 mm. Die proximale Ableitung wurde auf dem oberen Strahl, die distale auf dem unteren Strahl des Oszilloskops abgebildet. Diese Versuchsanordnung hatte zur Folge, dass das akzessorische Ganglion zwischen den beiden differenten Elektroden lag. Da mit grosser Sicherheit angenommen werden kann, dass im akzessorischen Ganglion Fasern umgeschaltet werden, welche direkt durch das Ganglion ciliare laufen, würde das Aktionspotential dieser Fasern in der proximalen Ableitung als früher Peak und in der distalen Ableitung, wegen der synaptischen Verzögerung, im Massenpotential des gesamten Nerven erscheinen. Deshalb wurde von Spitze zu Spitze des Haupt-

peaks der postganglionären Aktionspotentiale gemessen, da diese in beiden Ableitungen deutlich sichtbar waren. Die nachfolgenden kleineren Peaks wurden nicht berücksichtigt, da eine eindeutige Identifizierung in beiden postganglionären Aktionspotentialen nicht möglich war (Abb. 6).

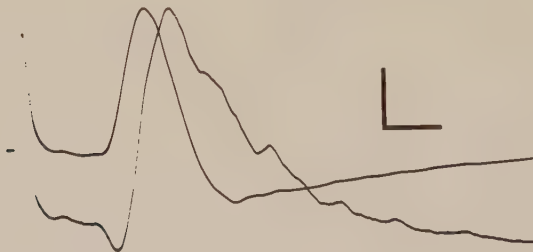


Abb. 6: Aktionspotentiale des N. ciliaris brevis lateralis, abgeleitet mit zwei differenten Elektroden (Abstand 6 mm) gegen das gequetschte Ende des postganglionären Astes (indifferente Elektrode). Vertikale Kalibrierung 1 mV, horizontale Kalibrierung 2 msec.

Die kleinste gemessene Leitgeschwindigkeit betrug 2 m/sec, die grösste 16,4 m/sec. Von den 19 gemessenen Werten lagen 11 unter 5 m/sec, 6 zwischen 5 und 9 m/sec und nur 2 oberhalb 10 m/sec (11,0 und 16,4 m/sec). Die 2 Werte von schnell leitenden Fasern liegen schon im Bereich der $A\delta$ - und $A\gamma$ -Fasern. Aufgrund der restlichen Werte können wir auf B-Fasern schliessen, wobei auch hier sicher noch Differenzierungen angebracht werden könnten. Insbesondere deuten die neun Werte zwischen 2,0 und 3,4 m/sec auf eine prominente langsam leitende Gruppe von B_2 -Fasern in den postganglionären Nerven hin.

3.2.2. Orthodrome ganglionäre Aktionspotentiale

Das Aktionspotential eines Nerven wird im allgemeinen als ein aus Spitzenpotential ('Spike') und aus Nachpotentialen bestehender

Komplex beschrieben. In A-Fasern ist sowohl ein negatives als auch ein positives Nachpotential vorhanden, in B-Fasern nur ein positives Nachpotential und in C-Fasern negatives und positives Nachpotential (postganglionäre sympathische Fasern) oder ein grosses positives Nachpotential (afferente sensible Fasern). Für das orthodrome ganglionäre Aktionspotential sympathischer Ganglien ist die Existenz eines negativen Nachpotentials nicht nachgewiesen. Das antidrome und das durch direkte Stimulation hervorgerufene Aktionspotential sympathischer Ganglien besitzt kein negatives Nachpotential. Die dem orthodromen Spike folgende negative Nachschwankung stellt den Rest des synaptischen Potentials dar. Es ist anzunehmen, dass das synaptische Potential den Verlauf des positiven Nachpotentials beeinflusst. Infolge gegensätzlicher Beeinflussung von synaptischem Potential und positivem Nachpotential liegen beide Nachschwankungen nicht in reiner Form vor. Aus diesen Gründen wird im folgenden nicht von negativen und positiven Nachpotentialen gesprochen, sondern von 'afternegativity' (negative Nachschwankung) resp. 'afterpositivity' (positive Nachschwankung).

Sowohl Whitteridge (1937) als auch Perry und Talesnik (1953) beschrieben das orthodrome Massenaktionspotential des Ganglion ciliare. Sie fanden einen Komplex bestehend aus einem kurzen negativen Spike von 5 bis 10 msec Dauer, gefolgt von einer 'afterpositivity', welche 125 bis 150 msec dauerte und von keiner 'afternegativity' unterbrochen wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurden von 30 Katzen die ganglionären Aktionspotentiale genauer analysiert. Die Spike-Amplitude betrug im Durchschnitt um 3 mV, wobei das obere Maximum bei 12 mV lag.

Je nach Ableitungsbedingungen traten

- a. Potentiale mit reiner 'afterpositivity' auf, vergleichbar den antidromen Aktionspotentialen (Abb. 7a).
- b. Potentiale mit Knick in der 'afterpositivity' (Abb. 7b).
- c. Potentiale, bei denen die 'afterpositivity' deutlich in 2 Komponenten zerfällt, und zwar in eine erste oder 'positive undershoot' und eine zweite, welche zum grössten Teil die

eigentliche 'afterpositivity' darstellt. Zwischen diesen beiden Phasen ist eine 'afternegativity' sichtbar, deren Maximum sowohl unter als auch oberhalb der Grundlinie liegen kann (Abb. 7c).

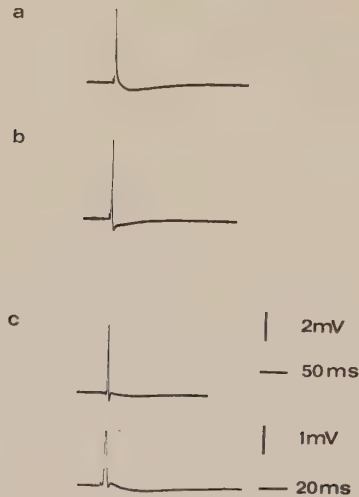


Abb. 7: 4 Beispiele zur Illustration der Formen ganglionärer Aktionspotentiale. Kalibrierung a) und b) wie oberer Teil c).

Die häufigste Form war ein Spike, gefolgt von einer reinen 'afterpositivity'. Melnichenko und Skok (1969) fanden bei intrazellulärer Ableitung ganglionärer Aktionspotentiale des Ganglion ciliare auch nur den Spike, gefolgt von einer 'afterpositivity'. Der zeitliche Ablauf des ganzen Potentialkomplexes war, verglichen mit demjenigen des Ganglion cervicale superius, viel kürzer, dies vor allem bedingt durch die schwache und relativ kurze 'afterpositivity'. Der ganze Komplex dauerte beim Ganglion ciliare 110 bis 200 msec, wovon der Spike 3 bis 6 msec einnahm, beim oberen Halsstrangganglion dauert es jedoch 200 bis 500 msec, bis das ganglionäre Oberflächenpotential wieder auf den Ausgangswert zurückkehrt (Haefely, 1972).

3.2.3. 'Synaptische Potentiale' (N, P, LN)

Nach Blockierung der synaptischen Transmission (d.h. der Entstehung des fortgeleiteten Aktionspotentials) durch Nikotin-Antagonisten (Hexamethonium, d-Tubocurarin, Dihydro- β -erythroidin) oder Nikotin selbst, können an sympathischen Ganglien auf orthodrome Reize immer noch lokale Potentiale von Ganglienzellen festgestellt werden, die nicht in den postganglionären Ast fortgeleitet werden. Die Verhältnisse sind somit analog denjenigen an der curarisierten muskulären Endplatte. Unter günstigen Bedingungen findet sich eine mit sehr kurzer Latenzzeit auftretende negative Potentialschwankung, die N-Welle. Sie stellt das integrierte normale exzitatorische postsynaptische Potential (EPSP) der vielen Ganglienzellen dar. Daran schliesst sich eine positive Potentialschwankung, die P-Welle, die nachgewiesenermassen der Ausdruck der einzelnen inhibitorischen postsynaptischen Potentiale (IPSP) ist. Mit noch längerer Latenz erscheint nochmals eine negative Welle, die LN-Welle ('late negative'), die in der Einzelzelle einem 'slow EPSP' entspricht (Libet, 1964, 1970). Am deutlichsten kommen diese langsamen Potentiale nicht nach einem einzelnen orthodromen Impuls zum Vorschein, sondern nach kurzen Salven.

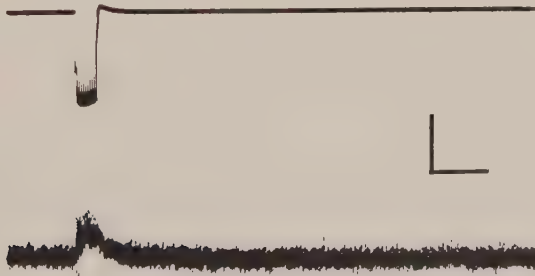


Abb. 8: N-Welle

Nach tetanischer Reizung des N. III mit 100 Hz während 200 msec, ganglionäre Transmission blockiert mit $3\mu\text{Mol}$ Hexamethonium. Obere und untere vertikale Kalibrierung $500\mu\text{V}$ resp. $100\mu\text{V}$, horizontale Kalibrierung 0,5 sec.

Es wurde an 25 Ganglien mit blockierter nikotinischer Transmission (Hexamethonium, späte Phase des Nikotinblocks) versucht, durch kurze tetanische Salven von 200 bis 300 msec Dauer bei einer Frequenz von 50 bis 100 Hz die 'synaptischen Potentiale' nachzuweisen. In wenigen Ganglien (4 von 25) konnte eine N-Welle gezeigt werden (Abb. 8). Diese trat nur nach kurzen Salven auf und konnte nach einzelnen orthodromen Impulsen nicht beobachtet werden. Die für sympathische Ganglienzellen charakteristischen langsamen Potentiale, das 'inhibitorische postsynaptische Potential' bzw. die P-Welle und das 'langsame exzitatorische postsynaptische Potential' bzw. die LN-Welle, waren jedoch in keinem der 25 untersuchten Ganglien vorhanden.

3.2.4. Änderungen der ganglionären Erregbarkeit durch vorherige Aktivität

In diesem Abschnitt werden Veränderungen der elektrischen und chemischen Erregbarkeit der Ganglienzellen nach Einzelreizen oder nach tetanischer Stimulation beschrieben.

Refraktärzeit: Die absolute Refraktärzeit der Neuronen des Ganglion ciliare betrug weniger als 2 msec. Dies stimmte zeitlich mit dem Spikemaximum überein. Die relative Refraktärzeit dauerte ungefähr 10 msec. Es folgte keine eindeutige Phase herabgesetzter Erregbarkeit ('subnormality') während der nachfolgenden 'after-positivity', wie sie von Nishi et al. (1965) und Skok (1968) für sympathische B- und C-Ganglienzellen beschrieben wurde (Abb. 9).

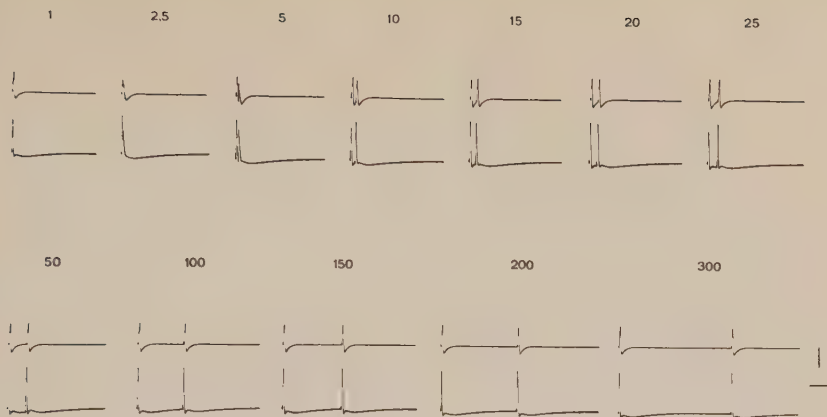


Abb. 9: Postganglionäre und ganglionäre Aktionspotentiale nach präganglionärer Doppelreizung in verschiedenen Abständen. Das Zeitintervall zwischen den Stimulationen ist in msec angegeben. Vertikale Kalibrierung 5 mV, horizontale Kalibrierung 50 msec.

Bahnung (Facilitierung): Bei zwei sich folgenden Einzelreizen des N. oculomotorius induziert der erste eine homosynaptische Facilitierung des zweiten. Diese Bahnung war am ausgeprägtesten bei einem Intervall von 25 bis 75 msec zwischen den Stimulationen, wobei der Effekt während maximaler 'afterpositivity' am grössten war (Abb. 9). Bei einem Impulsintervall von 100 msec war die Transmission wieder normal. Allerdings war die Amplitude der 'afternegativity' vergrössert, resp. diejenige der 'afterpositivity' verkleinert, was aufgrund des hyperpolarisierenden Nachpotentials zu erwarten war. Es trat keine Hemmung der Transmission während des Restes der 'afterpositivity' auf. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu denjenigen am Ganglion cervicale superius der Katze (Haefely, persönliche Mitteilung), stimmen aber mit Befunden am isolierten Ganglion cervicale superius der Ratte überein (Dunant, 1967).

Posttetanische Hyperpolarisation (PTH): Nach submaximaler oder supramaximaler hochfrequenter Reizung des N. oculomotorius während einiger Sekunden folgte keine markante Hyperpolarisation, wie sie für C-Fasern (Ritchie und Straub, 1957) und für das Ganglion cervicale superius beschrieben wurde (Takeshige und Volle, 1964; Gebber und Volle, 1966; Haefely, 1974c). Beim Ganglion ciliare trat oft schon während des Tetanus eine leichte Depolarisation auf, welche die hochfrequente Stimulation überdauerte und nach wenigen Sekunden verschwand (Abb. 11). Mit sehr schneller Strahlablenkungsgeschwindigkeit des Oszilloskops konnte nach kurzen tetanischen Salven eine kurzdauernde (einige msec), sehr schwache Hyperpolarisation beobachtet werden (Abb. 10). Auf diese Hyperpolarisation folgte aber immer die oben beschriebene Depolarisation. Mit steigender Frequenz (10 bis 100 Hz) und längerer Dauer der tetanischen Reizung (0,2 bis 2 sec) wurde die Amplitude der Hyperpolarisation grösser und deren Dauer verlängert. In keinem Falle aber überstieg die Amplitude der Hyperpolarisation diejenige der 'afterpositivity' eines einzelnen Aktionspotentials (Abb. 10).

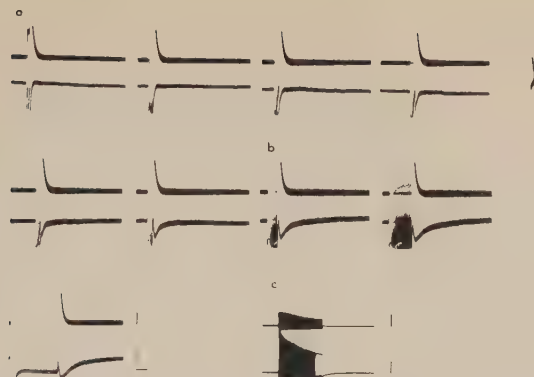


Abb. 10: Posttetanische Hyperpolarisation (PTH).

a) Änderung der PTH mit steigender Reizfrequenz:
10 Hz, 20 Hz, 30 Hz, 40 Hz, 50 Hz und 100 Hz.
Dauer 200 msec.

b) Änderung der PTH mit zunehmender Reizdauer:
100 Hz während 500 msec, 1 sec, 2 sec.

c) PTH nach Tetanus 100 Hz während 2 sec, andere
Kalibrierung.

Obere und untere vertikale Kalibrierung in a) und b)
50 μ V resp. 100 μ V. Vertikale Kalibrierung in c) 1 mV.
Horizontale Kalibrierung 0,5 sec.

Von der Annahme ausgehend, dass die PTH von der Depolarisation überdeckt sein könnte, weil z.B. der Transmitter lange am Rezeptor bleibt, wurde Hexamethonium kurz vor Ende der tetanischen Reizung injiziert, um die Nikotinrezeptoren zu blockieren und eine eventuell maskierte Hyperpolarisation aufzudecken, wie dies im Ganglion cervicale superius gezeigt werden konnte (Haefely, 1974 a, b). Dies führte aber zu keinem Erfolg.

Posttetanische Bahnung: Während ein Einzelimpuls die Transmission nur kurzzeitig veränderte, bewirkte tetanische Stimulation eine längere Zeit dauernde Erregbarkeitsänderung der Ganglienzellen. Ungefähr 10 Sekunden nach Beendigung der tetanischen Reizung trat in den meisten Fällen eine Facilitierung der ganglionären Trans-

mission auf (Abb. 11). Die Amplitude des postganglionären Aktionspotentials war vergrößert. Zu diesem Zeitpunkt war das Maximum der Depolarisation überschritten oder das Ganglion schon wieder repolarisiert. Nach dem Tetanus war die 'afterpositivity' des ganglionären Aktionspotentials lange Zeit vergrößert. Eine längerdauernde Hemmung der Transmission nach tetanischer Stimulation wurde nie beobachtet. Unmittelbar nach dem Tetanus, also während maximaler Depolarisation, konnte gelegentlich eine solche Hemmung auftreten.

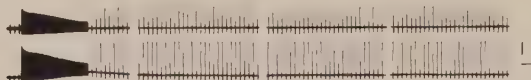


Abb. 11: Facilitierung der ganglionären Transmission nach supra-maximaler tetanischer Stimulation (50 Hz während 30 sec) des N. III.
Vertikale Kalibrierung 1 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec.

Wurde das Ganglion vor dem Tetanus mit einem Cholinesterasehemmer (Eserin, 0,1 bis 1μ Mol) behandelt, so trat eine stärkere Ermüdung während des Tetanus auf. Das Ganglion depolarisierte schon zu Beginn der hochfrequenten Reizung. Die Transmission war nur für kurze Zeit facilitiert (Abb. 12). Postganglionäre Nachentladungen in eserinierten Ganglien traten nie auf.

Neben den oben beschriebenen posttetanischen Veränderungen war auch die Sensibilität des Ganglions gegenüber Histamin verändert. Dieser Befund wird unter 4.2.4. diskutiert.

3.3. Diskussion

Die postganglionäre Antwort auf einen orthodromen Reiz ist nach Whitteridge (1937) ein Komplex aus mehreren Spikes, die von ihm T_1 -, T_2 -, T_3 - bis T_n -Spike genannt wurden. Er bestimmte die Leitungsgeschwindigkeiten der Fasern der Nn. ciliares breves. Daraus ergaben sich Fasern mit einer Leitungsgeschwindigkeit zwischen 5 - 6 m/sec (diesen ordnete er den T_1 -Spike zu) und Fasern mit einer Leitungsgeschwindigkeit von ca. 2 m/sec (diesen ordnete er den T_2 -Spike zu). In der vorliegenden Arbeit wurde wegen der unsicheren Interpretation der späten Spikes ($T_2 - T_n$) nur die Leitungsgeschwindigkeit der Fasern, die den T_1 -Spike bilden, bestimmt. Aus meinen Resultaten ergeben sich Werte, die zur Hauptsache unter denjenigen von Whitteridge lagen, nämlich 11 unter 5 m/sec, wobei die grösste Gruppe sogar zwischen 2 und 3,5 m/sec. Eine zweite Gruppe lag zwischen 5 und 7 m/sec. Die Frage erhob sich, ob im Falle der kleinen Leitungsgeschwindigkeit das Präparat unterkühlt war. Da aber die Katzen bei normaler Körpertemperatur konstant gehalten wurden und das Präparat mit 38° C warmem Paraffinöl überdeckt war, kann ein Temperatureffekt ausgeschlossen werden. Es bestehen sicher Unterschiede im Myelinisierungsgrad der Fasern, welche sich in den entsprechenden Leitungsgeschwindigkeiten äussern (Hursh, 1939; Boyd und Davey, 1968). Die postganglionären Axone des Ganglion ciliare der Katze sind myelinisiert und werden den B-Fasern zugeordnet (2 - 10 m/sec). Die Myelinisierung der Fasern der kurzen Ciliarnerven steht vermutlich im Zusammenhang mit der notwendigen schnellen Reizleitung zur Iris- und Ciliarmuskulatur. Langsam leitende, nicht myelinisierte C-Fasern sind wahrscheinlich nur wenige vorhanden und können deshalb in der grossen Masse der B-Fasern bei Leitungsgeschwindigkeitsmessungen am ganzen Nerv nicht erfasst werden. Die beiden extremen Werte von 11 und 16,4 m/sec liegen im oberen Grenzbereich der B-Fasern oder darüber und müssten eigentlich den $A\beta$ - oder $A\gamma$ -Fasern zugeordnet werden. $A\delta$ -Fasern, welche afferente 'Schmerzfasern' sind, könnten als direkt durch das Ganglion ciliare laufende Fasern in den Nn. ciliares breves vorhanden sein.



Abb. 12: Depolarisation und Facilitierung der ganglionären Transmission nach tetanischer Stimulation (supramaximal 50 Hz während 15 sec) N. III. Ganglion vorbehandelt mit $0,3 \mu$ Mol Eserin.
Kalibrierung wie Abb. 11.

Das orthodrome ganglionäre Aktionspotential des Ganglion ciliare der Katze wurde sowohl von Whitteridge (1937) als auch von Perry und Talesnik (1953) beschrieben. In ihren Abbildungen ist eine negative Nachschwankung nach dem ganglionären Spike angedeutet. Die bei ihnen auftretenden späten Spikes ($T_2 - T_n$) erschweren die Interpretation der Resultate. Späte Spikes sind auch in der vorliegenden Arbeit gefunden worden. Sie waren aber sehr klein und verschwanden zum grössten Teil im Hauptpeak. Sehr späte Spikes konnten eventuell der negativen Nachschwankung aufgelagert gefunden werden.

Die negative Nachschwankung ('afternegativity') wurde nicht regelmässig gefunden und war, wenn vorhanden, sehr klein, verglichen mit derjenigen des Ganglion cervicale superius. Gründe dafür sind in den nichtstandardisierbaren Ableitbedingungen und wahrscheinlich hauptsächlich in der unterschiedlichen Stärke der synaptischen Aktivität zu suchen. Die synaptische Aktivität hängt direkt von der Anzahl 'synaptischer Boutons' präganglionärer Nervenendigungen an der Zelle ab und von der freigesetzten Transmittermenge. Es wird vermutet, dass eine geringe synaptische Aktivität und eine kurze Wirkungsdauer des Transmitters ACh an den Synapsen für die unregelmässige und kleine 'afternegativity' verantwortlich sind. Die Möglichkeit einer kleinen Zeitkonstante (Ausdruck der kapazitiven und resistiven Eigenschaften) der Zellmembran muss auch in Betracht gezogen werden. Auch die 'afterpositivity' des ganglionä-

ren Aktionspotentials des Ganglion ciliare ist klein und kurz, verglichen mit derjenigen sympathischer Ganglien. Da das hyperpolarisierende Nachpotential allgemein durch eine auf Höhe des Spike einsetzende Erhöhung der K^+ -Permeabilität erklärt wird, muss die Ursache der kleinen, kurzen 'afterpositivity' in veränderten Membraneigenschaften gesucht werden. Es ist möglich, dass die beim Aktionspotential verzögernd einsetzende Zunahme der K^+ -Permeabilität nicht ausgeprägt ist oder schon eine hohe K^+ -Permeabilität in Ruhe vorhanden ist, oder dass andere Ionenkonzentrationsgradienten vorhanden sind.

Das Fehlen langsamer 'postsynaptischer Potentiale' ist ein überraschender Befund, passt aber zu den pharmakologischen Resultaten, wonach Muskarinrezeptoren fehlen. Aus diesem Grund wird auf eine Besprechung an dieser Stelle verzichtet und später im Zusammenhang mit pharmakologischen Versuchen nachgeholt.

Wurde der N. oculomotorius in einem Intervall von 1 bis 10 msec zweimal stimuliert, so war die postganglionäre Antwort auf den zweiten Reiz vollkommen unterdrückt oder stark gehemmt. Da in dieser Zeit die Refraktärperiode lag, war dies durchaus ein zu erwartender Befund. Wurde das Intervall jedoch verlängert (25 bis 75 msec), so war das zweite Aktionspotential vergrössert. Diese schwache Facilitierung trat während des Maximums der 'afterpositivity' des ersten Aktionspotentials auf. Whitteridge (1937) fand keine Facilitierung des T_1 -Spike. Das Ganglion cervicale superius der Katze zeigt während ausgeprägter 'afterpositivity' eine Hemmung (Eccles, 1935; Gebber und Volle, 1966). Dunant (1967) fand am isolierten Ganglion cervicale superius der Ratte eine Facilitierung der Transmission, die zeitlich mit der 'afterpositivity' des ersten Aktionspotentials zusammenfiel. Er erklärte dies mit einer grossen 'subliminal fringe' und einer wenig ausgeprägten Occlusion. Im Ganglion ciliare wurde die Occlusion nicht geprüft, da in diesem Fall homosynaptisch gereizt wird. Jedoch sind eine Anzahl anderer Fakten entscheidend für die Bahnung oder die Hemmung nach einem Einzelreiz: Ausmass der 'afterpositivity' (hemmende Komponente), erleichterte Transmitterfreisetzung (fördernde Komponente), Dauer und damit verbundene Additionsmöglichkeiten der EPSP und die Anzahl Zellen im 'sub-

liminal fringe', d.h. der Zellen, die durch einen maximalen Einzelimpuls zu wenig stark erregt werden, um ein Aktionspotential zu bilden. Wie stark jeder dieser Faktoren auf die oben beschriebene Bahnung Einfluss nimmt, kann nicht abgeklärt werden. Die vorliegenden Resultate zeigen, dass die 'afterpositivity' im Ganglion ciliare verglichen mit derjenigen im Ganglion cervicale superius der Katze klein ist. Messungen über Transmitterfreisetzung, Dauer und Addition der EPSP und über die Anzahl Zellen im 'subliminal fringe' sind keine vorhanden und konnten mit der in dieser Arbeit angewendeten Methode nicht durchgeführt werden.

Nach tetanischer Reizung des N. III trat eine länger dauernde Facilitierung der ganglionären Transmission auf. Es fehlte jedoch die markante Hyperpolarisation, welche für das Ganglion cervicale superius der Katze (Takeshige und Volle, 1964; Gebber und Volle, 1955; Haefely, 1974 c) charakteristisch ist. An ihrer Stelle tauchte eine schwache Depolarisation auf. Es wäre durchaus denkbar, dass aus zirkulatorischen Gründen viel Transmitter während längerer Zeit am Rezeptor bleibt und als Folge davon eine Depolarisation an die Stelle der Hyperpolarisation tritt. In diesem Fall sollte es durch sofortige Nikotinrezeptorblockade möglich sein, die Depolarisation zum Verschwinden zu bringen und eine maskierte Hyperpolarisation aufzudecken. Dies traf jedoch nicht zu. Für die posttetanische Hyperpolarisation kann als Ursache eine elektrogenerne Na^+ -Pumpe angenommen werden (Rang und Ritchie, 1968). Es wird vermutet, dass die sehr kleine posttetanische Hyperpolarisation des Ganglion ciliare auf einer geringen Aktivierbarkeit der elektrogenen Na^+ -Pumpe beruht. Da auch nach Depolarisation mit Nikotin und ähnlichen Substanzen keine ausgeprägte späte Hyperpolarisation auftrat oder mit Hexamethonium nicht zum Vorschein gebracht werden konnte, wird die fehlende markante posttetanische Hyperpolarisation in jenem Zusammenhang diskutiert (siehe 4.2.1.3. und 5.).

4. PHARMAKOLOGIE

4.1. Methodik

Die Methodik wurde in Kapitel 3.1. (Elektrophysiologie) beschrieben.

4.2. Resultate

In diesem Kapitel wird die Wirkung von Substanzen dargestellt, von denen bekannt ist, wie sie die Transmission in sympathischen Ganglien beeinflussen. Diese Substanzen umfassen Cholinomimetica, Katecholamine, Serotonin, Histamin, körpereigene Polypeptide und Aminosäuren mit vermuteter Transmitterfunktion im ZNS. Aus diesen grossen Gruppen sind einzelne repräsentative Vertreter ausgewählt worden.

4.2.1. Cholinozeptoren

Von pharmakologischen Untersuchungen des sympathischen Ganglion cervicale superius her sind 3 Typen von Cholinozeptoren bekannt:

Nikotinische (N-Rezeptoren, depolarisierend erregend),

Muskarinische-hemmende (MH-Rezeptoren, hyperpolarisierend) und

Muskarinische-erregende Rezeptoren (MD-Rezeptoren, depolarisierend).

Die Unterscheidung in N- und M-Rezeptoren geht auf Dale zurück. Nach heutiger Auffassung sind die Rezeptoren sowohl durch ihre Agonisten (Stimulantien) als auch ihre Antagonisten definiert. Nikotin-Rezeptoren werden durch Nikotin und ähnlich wirkende Substanzen erregt und durch Tubocurarin und Hexamethonium selektiv gehemmt. Muskarin-Rezeptoren werden durch Muskarin erregt, durch Atropin und ähnliche Anticholinergica selektiv gehemmt. Acetylcholin, der physiologische Transmitter in autonomen Ganglien erregt sowohl N- wie M-Rezeptoren. Selektive Hemmer der MH- und MD-Rezeptoren sind noch nicht bekannt.

4.2.1.1. Nikotinische Rezeptoren

Perry und Talesnik (1953) zeigten, dass exogenes in die A. lingualis injiziertes Acetylcholin und Nikotin eine sofortige Depolarisation des Ganglion ciliare der Katze und Hemmung der ganglionären Transmission bewirken. Acetylcholin in kleiner Dosis während submaximaler Stimulation des N. oculomotorius injiziert, vergrößerte das postganglionäre Aktionspotential. Da die Injektion nicht als sehr ganglionnah bezeichnet werden konnte, mussten hohe Dosen zur Erzielung der Hemmung verabreicht werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden 3 quaternäre Ammoniumbasen (Acetylcholin, ACh; 1,1-Dimethyl-4-phenylpiperazinium, DMPP und Tetramethylammonium, TMA) und ein Alkaloid mit tertiärer Aminogruppe (Nikotin) als N-Rezeptor-Stimulantien verwendet. Einerseits wurden die Eigeneffekte dieser Substanzen untersucht und andererseits die Beeinflussung der synaptischen Transmission durch diese Substanzen.

Die Injektion von nikotinischen ganglien-stimulierenden Substanzen in unmittelbare Nähe des Ganglions führt postganglionär zu asynchronen Entladungen von Aktionspotentialen. Die asynchronen postganglionären Entladungen wurden mit einer Zeitkonstante des Verstärkers von 0,02 msec abgeleitet. Gleichzeitig wurde die Veränderung des ganglionären Oberflächenpotentials registriert. Wurden die Substanzen während orthodromer Reizung injiziert, konnte deren Wirkung auf die synaptische Transmission untersucht werden. Als postganglionärer Ast wurde immer der N. ciliaris brevis lateralis verwendet.

Acetylcholin (ACh): Die Injektion von ACh in die A. infraorbitalis führte zu einem sofortigen Blutdruckabfall, da hohe Dosen injiziert werden mussten. Von diesem Blutdrucksturz erholten sich die Katzen in der Regel nur schwer. Infolgedessen wurden nur wenig Versuche (9 Katzen) mit dieser Substanz durchgeführt.

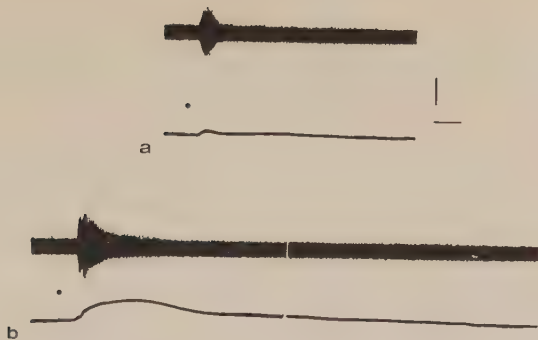


Abb. 13: Asynchrone Entladungen und ganglionäres Oberflächenpotential nach $0,3 \mu\text{Mol}$ ACh, vor a) und nach b) $0,3 \mu\text{Mol}$ Eserin. Obere und untere vertikale Kalibrierung $20 \mu\text{V}$ resp. 1 mV , horizontale Kalibrierung 5 sec . Die Injektionen von ACh sind mit einem Punkt markiert.

Nach Verabreichung von Acetylcholin ($0,1$ bis $0,3 \mu\text{Mol}$) war das Ganglion für kurze Zeit depolarisiert. Eine sekundäre Hyperpolarisation oder eine triphasisch verlaufende Änderung des ganglionären Oberflächenpotentials, d.h. Depolarisation gefolgt von Hyperpolarisation und später Depolarisation, wie sie am Ganglion cervicale superius (Haefely, 1974 c) festgestellt wurde, konnte nicht beobachtet werden.

Mit beginnender Depolarisation setzten asynchrone postganglionäre Entladungen ('firing') ein. Das ACh-'firing' dauerte während der Depolarisation des Ganglions an. Der Effekt trat innerhalb von 2 bis 3 Sekunden nach Injektion ein. Die Depolarisation überdauerte die Entladungen um ca. 15 Sekunden (Abb. 13a). Nach Vorbehandlung des Ganglions mit Cholinesterasehemmer (Eserin $0,3 \mu\text{Mol}$) war die Depolarisation massiv verstärkt und dauerte länger als 1 Minute. Gleichermassen waren die asynchronen Entladungen verstärkt und während der Zeit grösster Depolarisation sichtbar (Abb. 13b). Konditionierung des Ganglions mit Tetani (50 Hz , 30 Sekunden) hatte keinen Einfluss auf die Acetylcholinwirkung. Hexamethonium (C_6) nicht aber Scopolamin antagonisierte den Acetylcholineffekt (Abb. 24).

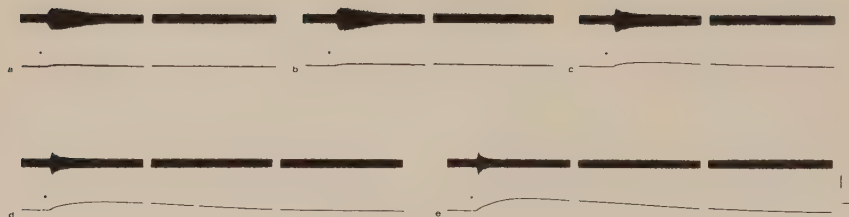


Abb. 14: Asynchrone Entladungen und ganglionäres Oberflächenpotential nach DMPP.

a) 1 nMol; b) 3 nMol; c) 10 nMol; d) 30 nMol; e) 100 nMol.

Obere und untere vertikale Kalibrierung $40 \mu\text{V}$ resp. 2 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Substanzinjektionen sind mit einem Punkt markiert.

DMPP, TMA, Nikotin (35 Katzen)

Depolarisation und asynchrone Entladungen: Die Injektion dieser nikotinischen Stimulantien bewirkte nach sehr kurzer Latenzzeit eine Depolarisation des Ganglion ciliare. Zum gleichen Zeitpunkt setzten asynchrone Entladungen ein. Die Schwellendosen lagen für DMPP und Nikotin bei ungefähr 1 nMol, für Tetramethylammonium um 10 nMol. Wurden Schwellendosen oder Dosen injiziert, welche wenig darüber lagen, wurden asynchrone Entladungen fast während der ganzen Depolarisation festgestellt. Mit steigender Dosis (30 bis 100 nMol) und zunehmender Depolarisation wurde die Amplitude der Entladungen grösser. Das 'firing' setzte abrupter ein, war aber verkürzt und nur während der Anstiegsphase der Depolarisation voll ausgebildet (Abb. 14 und 15). Die Depolarisation und die Amplitude der asynchronen Entladungen waren dosisabhängig. Die Depolarisation nach DMPP war von kürzerer Dauer als nach Nikotin und TMA. Nikotin und TMA depolarisierten das Ganglion etwa gleich lang.

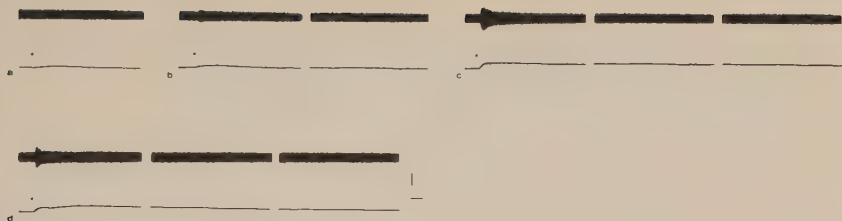


Abb. 15: Asynchrone Entladungen und ganglionäres Oberflächenpotential nach Nikotin.

a) 1 nMol; b) 3 nMol; c) 10 nMol; d) 30 nMol.

Obere und untere vertikale Kalibrierung $20\mu\text{V}$ resp. 1 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Substanzinjektionen sind mit einem Punkt markiert.

Hexamethonium ($3\mu\text{Mol}$), ein kompetitiver Blocker der Nikotinrezeptoren, verhinderte die oben beschriebenen Effekte (Abb. 16). Im Gegensatz dazu war das KCl-'firing' nicht aufgehoben, da in diesem Fall ein anderer Wirkungsmechanismus vorliegt.

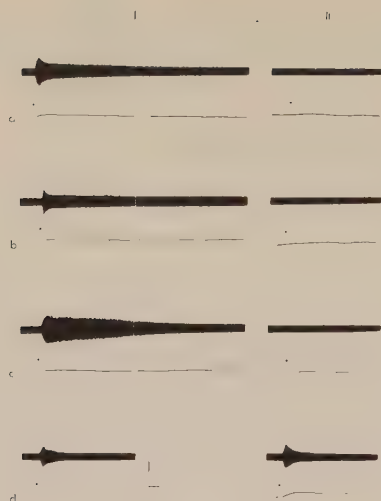


Abb. 16: Asynchrone Entladungen und ganglionäres Oberflächenpotential nach 10 nMol DMPP (a), 10 nMol Nikotin (b), 30 nMol TMA (c) und 30 μ Mol Hexamethonium.

Obere und untere vertikale Kalibrierung 20 μ V resp. 2 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Substanzinjektionen sind mit einem Punkt markiert.

Späte Hyperpolarisation: Nach DMPP (Haefely et al., 1967; Haefely, 1974 a; Jaramillo und Volle, 1968), Tetramethylamonium (Gebber und Volle, 1966; Volle, 1967) und nicht regelmässig nach Nikotin (Haefely, 1974 b) folgte nach beendeter nikotinischer Depolarisation eine Hyperpolarisation des Ganglion cervicale superius der Katze. Wenn am Ganglion ciliare eine späte Hyperpolarisation der Depolarisation folgte, so war sie nur sehr schwach ausgeprägt. Es wurde deshalb versucht, in Analogie zu Haefely (1974 a, b) während einer frühen Phase der Depolarisation durch nikotinische Substanzen, mit einer hohen Dosis Hexamethonium (3 bis 10 μ Mol) durch sofortige Nikotinrezeptorblockierung eine Hyperpolarisation des Ganglions zu erreichen. Nach DMPP und nach Nikotin führte dies zu einer schnelleren Repolarisation des Ganglions, aber nicht zu einer stärker ausgeprägten Hyperpolarisation (Abb. 17).

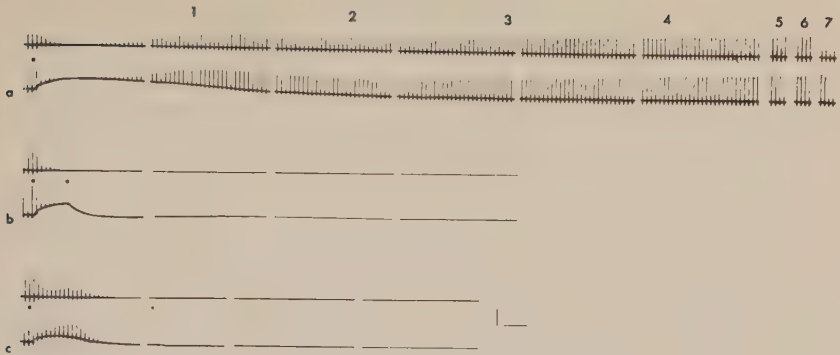


Abb. 17: a) Wirkung von 100 nMol DMPP auf die ganglionäre Transmission. Die Zeit in Minuten nach der Injektion ist angegeben.

b) Wirkung von 100 nMol DMPP. Während maximaler Depolarisation wurden 3 μ Mol Hexamethonium injiziert.

c) Wirkung von 100 nMol DMPP. Während der späten Phase der ganglionären Hemmung wurden 3 μ Mol Hexamethonium injiziert.

Obere und untere vertikale Kalibrierung 1 mV resp. 2 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Substanzinjektionen sind mit einem Punkt markiert.

Polaritätsänderungen und orthodrome Transmission: Der erste sichtbare Effekt von DMPP (1 nMol), während orthodromer Stimulation injiziert, war eine Facilitierung der synaptischen Transmission während ganglionärer Depolarisation (Abb. 18). Auch die Amplitude der 'afterpositivity' der ganglionären Aktionspotentialle war vergrößert. Die Veränderung des Aktionspotentials überdauerte die Depolarisation nicht. Mit Dosissteigerung trat eine dosisabhängige Hemmung der ganglionären Transmission auf, die parallel einer Depolarisation des Ganglions verlief (Abb. 19). In Dosen knapp über der Stimulationsschwelle dauerte die Depolarisation länger als die Hemmung. Bei höherer Dosierung (10 bis 100 nMol) dauerte die Hemmung gleich lang oder überdauerte die Depolarisation. In dieser langen Hemmung war wahrscheinlich die

von Haefely et al. (1967) am Ganglion cêrvicale superius beschriebene zweite Blockphase während ganglionärer Hyperpolarisation mit eingeschlossen. Oft konnte am Ganglion ciliare nur eine Blockphase festgestellt werden, denn selten waren die 2 Phasen durch eine Erholung der ganglionären Transmission getrennt, und wenn eine späte Hyperpolarisation der Depolarisation folgte, so war sie nicht sehr ausgeprägt (Abb. 19).

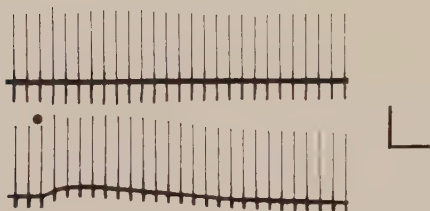


Abb. 18: Wirkung von 1 nMol DMPP auf die ganglionäre Transmission. Obere und untere vertikale Kalibrierung 1 mV resp. 2 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Substanzinjektion ist mit einem Punkt markiert.

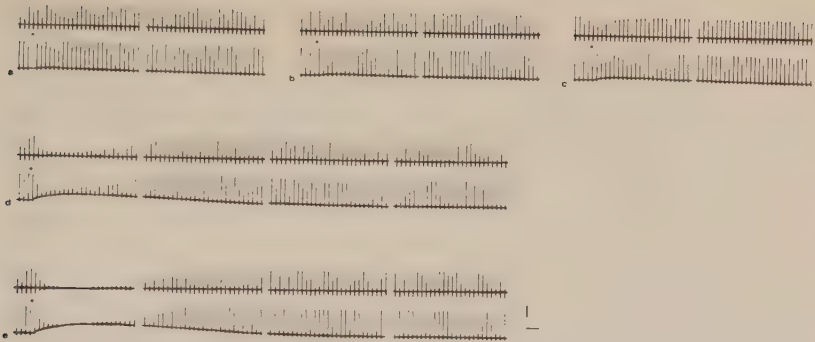


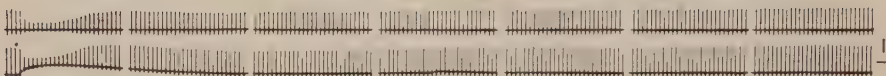
Abb. 19: Wirkung von DMPP auf die ganglionäre Transmission.

- a) 1 nMol; b) 3 nMol; c) 10 nMol; d) 30 nMol;
e) 100 nMol.

Obere und untere vertikale Kalibrierung 4 mV resp. 2 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Substanzinjektionen sind mit einem Punkt markiert.

In Abb. 20a sind nach 30 nMol DMPP biphasischer Block und schwache Hyperpolarisation sichtbar. Während des Maximums der Depolarisation war die ganglionäre Transmission stark gehemmt. Gleichzeitig mit dem Repolarisierungsprozess erholte sich die ganglionäre Transmission. Diese Phase dauerte etwa 60 Sekunden. Noch bevor das ganglionäre Oberflächenpotential seinen Ausgangswert wieder erreicht hatte, begann eine zweite Hemmphase. Diese zweite Phase dauerte ca. 200 Sekunden. In dieser Zeit war das Ganglion schwach hyperpolarisiert. In Abbildung 20b wurde der oben beschriebene Verlauf in Einzelpotentialen aufgezeichnet, welche während schnellerer Strahlablenkungsgeschwindigkeit des Oszilloskops photographiert wurden. Während der Depolarisation war das ganglionäre Aktionspotential stark verändert. Die 'afternegativity' war nur noch als negativer Knick in der 'afterpositivity' sichtbar. Die 'afterpositivity' selbst war stark verkürzt und die Amplitude verkleinert. In der zweiten Phase jedoch, während schwacher ganglionärer Hyperpolarisation, erreichte die 'afternegativity' fast wieder ihren Ausgangswert, während die 'afterpositivity' immer noch kleiner und kürzer war.

a.



b.

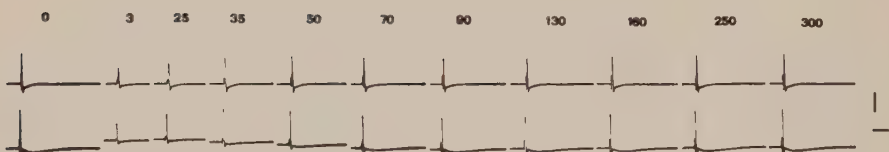


Abb. 20: Biphasische Hemmung der ganglionären Transmission nach 30 nMol DMPP (a) und Verlauf der biphasischen Hemmung in Einzelpotentialen aufgezeichnet (b). In b) ist die Zeit nach der Injektion in sec angegeben.

Obere und untere vertikale Kalibrierung 1 mV resp. 2 mV, horizontale Kalibrierung in c) 5 sec, in b) 50 msec. Die Injektion von DMPP ist mit einem Punkt markiert.

Wie DMPP bewirkte Nikotin in der kleinsten wirksamen Dosis (1 nMol) eine Facilitierung der ganglionären Transmission (Abb. 21a). Mit grösserer Dosis (ab 3 nMol) trat eine dosisabhängige Hemmung der ganglionären Transmission auf. In hoher Dosierung überdauerte die Hemmung die Depolarisation um ein Mehrfaches (Abb. 21c und d). Noch seltener als mit DMPP konnte ein biphasischer Block, der mit einer späten Hyperpolarisation des Ganglions einherging, festgestellt werden. Abbildung 21d zeigt einen solchen Block. Mit der Erreichung des Ausgangswertes durch das ganglionäre Oberflächenpotential begann die zweite wesentlich längere Phase der Hemmung (ca. 210 Sekunden).

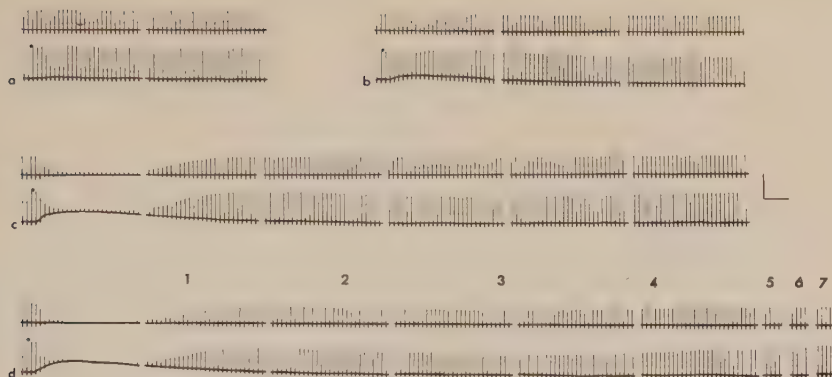


Abb. 21: Wirkung von Nikotin auf die ganglionäre Transmission.

a) 1 nMol; b) 3 nMol; c) 10 nMol; d) 30 nMol.

Ueber d) ist die Zeit nach der Injektion in Minuten angegeben. Vertikale Kalibrierung 2 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Substanzinjektionen sind mit einem Punkt markiert.

Anhand von Einzelpotentialen wird die Veränderung des ganglionären Aktionspotentials während der biphasischen Hemmung gezeigt (Abb. 22). Wie von Perry und Talesnik (1953) gezeigt wurde, waren die Nachpotentiale verkleinert und verkürzt. Bei stärkerer Hemmung während der Depolarisation war die 'afternegativity' praktisch verschwunden und die 'afterpositivity' drastisch verkleinert und verkürzt. Im Verlauf der zweiten Phase, wo Hemmung und Hyperpolarisation schwach ausgebildet waren, war die 'afterpositivity' immer noch verkürzt und verkleinert, während die 'afternegativity' schnell ihrem Ausgangswert zustrebte.

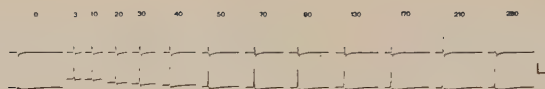


Abb. 22: Verlauf der Hemmung der ganglionären Transmission nach 30 nMol Nikotin in Einzelpotentialen aufgezeichnet. Die Zeit nach der Injektion ist in sec angegeben. Obere und untere vertikale Kalibrierung 1 mV resp. 2 mV, horizontale Kalibrierung 50 msec.

4.2.1.2. Muskarinische Rezeptoren

Die Existenz muskarinischer Cholinozeptoren am Ganglion ciliare der Katze war bisher nicht untersucht worden. Im Bereich des sakralen Parasympathicus wurde an intramuralen parasympathischen Ganglienzellen der Harnblase des Hundes die Existenz muskarinischer Cholinrezeptoren vermutet (Saxena, 1971; Taira et al., 1971). Am sympathischen Ganglion cervicale superius der Katze wurden sowohl MH-Rezeptoren (Takeshige et al., 1963; Jaramillo und Volle, 1967 a; Haefely, 1970 b, 1974 c) als auch MD-Rezeptoren (Takeshige und Volle, 1962, 1963 a, b; Gyermek et al., 1963; Haefely, 1970 b, 1974 c) nachgewiesen. Holman et al. (1971) konnten jedoch an sympathischen pelvischen Ganglien des Meerschweinchens keine Muskarinrezeptoren feststellen. Es wurde deshalb versucht, die Frage nach der Existenz von MH- und MD-Rezeptoren im Ganglion ciliare der Katze abzuklären.

Als Agonisten von Muskarinrezeptoren wurden der physiologische Aktivator Acetylcholin und das β -methylierte Acetylcholin (Acetyl- β -Methylcholin, Methacholin, MCh), Pilocarpin, Oxotremorin und die synthetischen Parasympathomimetica AHR-602 (N-Benzyl-3-pyrrolidylacetatmethobromid) und McN-A-343 (4-(m-chlorophenylcarbamoxyloxy)-2-butylnyltrimethylammoniumchlorid) verwendet.

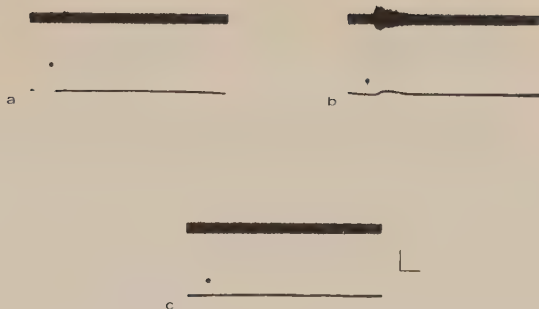


Abb. 23: Asynchrone Entladungen und ganglionäres Oberflächenpotential nach $0,3 \mu\text{Mol}$ MCh; a) vor, b) nach Vorbehandlung mit $0,3 \mu\text{Mol}$ Eserin und c) nach $3 \mu\text{Mol}$ Hexamethonium.

Obere und untere vertikale Kalibrierung $20 \mu\text{V}$ resp. 1 mV , horizontale Kalibrierung 5 sec . Die Injektionen von MCh sind mit einem Punkt markiert.

Fehlende muskarinische Erregung: An nichtkonditionierten Ganglien trat nur nach hohen Dosen ACh ($0,1$ bis $1 \mu\text{Mol}$) ein schwaches postganglionäres 'firing', begleitet von einer Depolarisation, auf (Abb. 13a). Nach $0,1$ bis $1 \mu\text{Mol}$ Methacholin (MCh) war in der Regel nur eine andgedeutete Depolarisation des Ganglions vorhanden (Abb. 23). Vorbehandlung des Ganglions mit Eserin ($0,1$ bis $0,3 \mu\text{Mol}$) verstärkte und verlängerte die Depolarisation und die asynchronen Entladungen nach ACh (Abb. 13b). MCh, injiziert in eserinierte Ganglien, führte zu Depolarisation des Ganglions und postganglionären asynchronen Entladungen während der Dauer der Depolarisation (Abb. 23). Eine biphasische Änderung des ganglionären Oberflächenpotentials, wie sie von Takeshige et al. (1963) am Ganglion cervicale superius der Katze nach Methacholin beschrieben wird, trat nie auf. Das 'firing' nach ACh und MCh wurde weder durch Atropin noch durch Scopolamin beeinträchtigt. Hexamethonium in einer Dosis, welche die nikotinische Transmis-

sion blockierte, hob das Acetylcholin- und Methacholin-firing auf (Abb. 23 und 24).

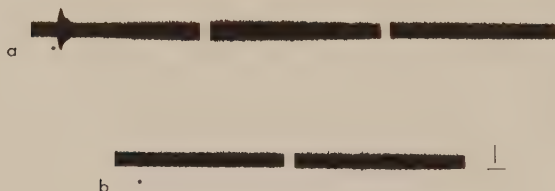


Abb. 24: Asynchrone Entladungen nach $0,1 \mu\text{Mol}$ ACh. Ganglion vorbehandelt mit $0,1 \mu\text{Mol}$ Eserin. a) vor und b) nach $3 \mu\text{Mol}$ Hexamethonium.

Vertikale Kalibrierung $20 \mu\text{V}$, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Injektionen von ACh sind mit einem Punkt markiert.

Wurde Eserin nach konditionierendem Tetanus injiziert, so traten keine asynchronen Entladungen des postganglionären Neurons auf, wie sie für das Ganglion cervicale superius beschrieben wurden (Volle, 1962; Takeshige und Volle, 1963 b). Ebenso wenig wurden nach Injektion von Pilocarpin ($0,1$ bis $1 \mu\text{Mol}$), Oxotremorin ($0,3$ bis $1 \mu\text{Mol}$) oder nach den synthetischen Parasympathomimetica AHR-602 und McN-A-343 (1 nMol bis $1 \mu\text{Mol}$) postganglionäre Entladungen beobachtet. Konditionierende tetanische Stimulation (50 Hz während 30 Sekunden) oder Vorbehandlung mit Isopropylnoradrenalin (IPNA, 3 nMol) waren nicht in der Lage, die Antwort des Ganglions auf muskarinische Stimulation zu verändern.

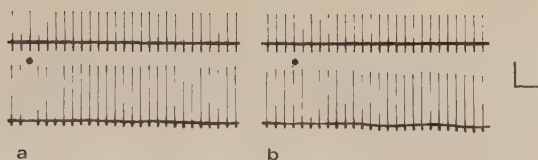


Abb. 25: Fehlende Wirkung von Pilocarpin auf die ganglionäre Transmission während submaximaler Stimulation des N. III.

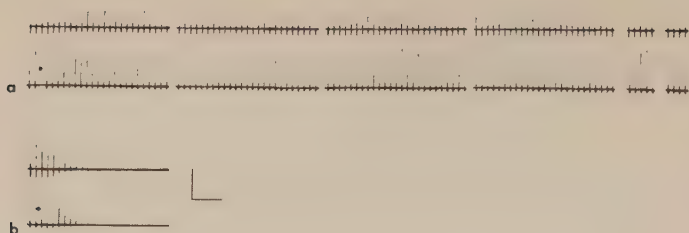
a) $0,1 \mu\text{Mol}$; b) $1 \mu\text{Mol}$.

Vertikale Kalibrierung 1 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Substanzinjektionen sind mit einem Punkt markiert.

Pilocarpin und McN-A-343 und die orthodrome Transmission: Der Effekt von Pilocarpin ($0,1$ bis $1 \mu\text{Mol}$), injiziert während sub- oder supramaximaler orthodromer Stimulation, war eine schwache inkonstante Depolarisation des Ganglions. Die ganglionäre Transmission war in keinem Falle verändert (Abb. 25).

McN-A-343, injiziert während submaximaler Stimulation des N. III, bewirkte eine sehr schwache Depolarisation des Ganglions. In niedrigerer Dosis (1 bis 10 nMol) war die Transmission nicht facilitiert. Bei hoher Dosierung ($0,3$ bis $1 \mu\text{Mol}$) trat nach ca. 5 Sekunden eine langdauernde Hemmung der ganglionären Transmission ein (Abb. 26). Nach Atropin und Scopolamin, in einer Dosis injiziert, welche die ganglionäre Transmission nicht beeinträchtigte, war die Hemmung abgeschwächt und der Zeitpunkt des Hemmungseintritts verzögert (Abb. 26).

I



II

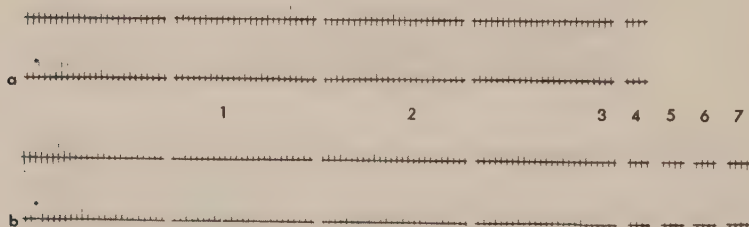


Abb. 26: Wirkung von McN-A-343 auf die ganglionäre Transmission während submaximaler Stimulation des N. III.

a) $0,3 \mu\text{Mol}$; b) $1 \mu\text{Mol}$, vor (I) und nach (II) 10 nMol Atropin. Ueber II b) ist die Zeit nach der Injektion in Minuten angegeben. Vertikale Kalibrierung 2 mV , horizontale Kalibrierung 5 sec . Die Injektionen von McN-A-343 sind mit einem Punkt markiert.

4.2.1.3. Diskussion

Ein biphasischer Transmissionsblock nach nikotinischen Substanzen (DMPP, Nikotin) ist am Ganglion ciliare nicht ausgeprägt. Das gleiche gilt für die sekundäre Hyperpolarisation nach nikotinischer Depolarisation. Die Mechanismen, die der sekundären Hyperpolarisation und der damit einhergehenden zweiten Phase der ganglionären Transmissionshemmung zugrunde liegen, die nach einer einzelnen Injektion von DMPP oder einigen anderen nikotinähnlichen Substanzen in den arteriellen Zufluss eines sympathischen Ganglions in situ oder nach Auswaschen dieser Substanzen aus iso-

lierten Ganglien auftreten, werden heute folgendermassen interpretiert (Brown et al., 1969, 1972; Haefely, 1974 a; Kosterlitz et al., 1970): Die Aktivierung der Nikotinrezeptoren führt zu einer generellen Erhöhung der Permeabilität der Ganglienzellmembran für Ionen. Als Folge davon kommt es vor allem zu einer Anreicherung von Na^+ im Zellinnern, während intrazellulär K^+ verloren geht. Diese Veränderungen der Ionenkonzentrationen aktivieren eine elektrogene Na^+ -Pumpe, d.h. eine Pumpe, die mehr Na^+ nach aussen befördert, als gleichzeitig K^+ in die Zelle hinein gepumpt wird. Dies bedeutet einen auswärts gerichteten Nettofluss von Kationen und eine Negativierung des Zellinnern. Dieser auswärts gerichtete Strom hat, bei unveränderten passiven Membraneigenschaften, die Tendenz, das Membranpotential zu erhöhen, d.h. die Zelle zu hyperpolarisieren. Die Aktivierung einer elektrogenen Na^+ -Pumpe kann als Grund für die posttetanische Hyperpolarisation (PTH) als gesichert gelten. Für die Aktivität einer elektrogenen Na^+ -Pumpe als Ursache der späten Hyperpolarisation nach nikotinischer Stimulation spricht die Verstärkung der Hyperpolarisation in K^+ -freiem Medium durch Zusatz von K^+ (Kosterlitz et al., 1970), die Blockierung durch Ouabain, einem Hemmer der Na^+/K^+ -aktivierbaren ATP-ase (Gebber und Volle, 1966; Haefely et al., 1967; Haefely, 1974 a), die Temperaturempfindlichkeit des Phänomens (Pascoe, 1956), die Hemmung durch metabolische Hemmer wie Dinitrophenol (Brown et al., 1969), das Fehlen einer linearen Beziehung zwischen der Höhe der Hyperpolarisation und der Konzentration von extrazellulärem K^+ (Rang und Ritchie, 1968) und die Verstärkung der Hyperpolarisation durch Ersatz des extrazellulären Cl^- durch das wenig permeationsfähige Anion Isothionat (Brown et al., 1969). Die hyperpolarisierende Wirkung der elektrogenen Na^+ -Pumpe kommt nach nikotinartigen Substanzen nicht voll zur Geltung, da der von ihr produzierte Strom kurz geschlossen wird durch die erhöhte Permeabilität der Membran, die so lange besteht, als Nikotinrezeptoren aktiviert bleiben. Wird aber die Aktivierung der Nikotinrezeptoren durch Gabe von Rezeptorenblockern wie Tubocurarin oder Hexamethonium plötzlich blockiert, so wird die hyperpolarisierende Wirkung der Pumpe evident (Brown und Scholfield, 1970; Brown et al., 1972; Haefely, 1974 a, b). Die sekundäre Hemmung der ganglionären Transmission wird verständlich, wenn man annimmt, dass das Ausmass dieser Hemmung nicht mit dem Grad der tatsächlichen Hyperpolarisation

korreliert ist, sondern mit der elektromotorischen Kraft der elektrogenen Na^+ -Pumpe, die einer Depolarisation entgegen wirkt (Haefely, 1974 a).

Dass nach Nikotinrezeptorblockade am Ganglion ciliare keine ausgeprägte sekundäre Hyperpolarisation auftrat, steht im Gegensatz zu den Resultaten von Haefely (1974 a, b) am Ganglion cervicale superius der Katze und am isolierten Ganglion cervicale superius der Ratte (Brown et al., 1972). Die rascher verlaufende Repolarisation des Ganglions war die einzige Folge der Gabe von Hexamethonium während maximaler nikotinischer Depolarisation. Auch während der 2. Hemmphase, also in einer Zeit erhöhter Natriumpumpenaktivität (Haefely, 1974 a, b), trat mit Hexamethonium keine stärkere Hyperpolarisation des Ganglions auf.

Die wenig ausgeprägte oder meist sogar fehlende sekundäre Hyperpolarisation nach nikotinischen Substanzen steht im Einklang mit der nur einige msec dauernden und vor allem sehr kleinen posttetanischen Hyperpolarisation. Da aber leichte Hyperpolarisationen gefunden wurden, kann angenommen werden, dass eine elektrogene Na^+ -Pumpe nicht völlig fehlt. Vielleicht ist die elektrogene Na^+ -Pumpe nicht stärker aktivierbar, da eventuell ihre Ruheaktivität schon erhöht ist.

Im Parasympathicus sind sowohl präganglionäre als auch postganglionäre Neurone cholinerg. Präganglionär wird die Transmission als nikotinisch und postganglionär als muskarinisch bezeichnet. Sympathische Ganglienzellen von Säugern, Amphibien und Reptilien enthalten nebst nikotinischen auch exzitatorische und inhibitorische muskarinische Rezeptoren (Takeshige et al., 1963; Takeshige und Volle, 1964; Ginsborg, 1965; Koketsu und Nishi, 1968; Koketsu et al., 1968).

Man hätte daher erwartet, dass auch im Parasympathicus an postganglionären Perikaryen muskarinische Rezeptoren vorhanden sind. Nach Roszkowski (1961) stimuliert McN-A-343 parasympathische Ganglienzellen nicht. Taira et al. (1971) jedoch berichten von einer Stimulation intramuraler parasympathischer Ganglien in der Harnblase des Hundes. Diese Stimulation ist atropinempfindlich.

Saxena (1971) beschreibt ebenfalls eine Stimulation muskarinischer Rezeptoren intramuraler parasymphathischer Ganglien durch synthetische Parasympathomimetica.

Acetylcholin, Methacholin, Pilocarpin, Oxotremorin, McN-A-343 und AHR-602 sind Substanzen, welche muskarinische exzitatorische Rezeptoren an sympathischen Ganglien stimulieren. Keine dieser Substanzen bewirkte am Ganglion ciliare ein atropin-sensitives 'firing' oder eine Facilitierung der ganglionären Transmission. Es muss daraus geschlossen werden, dass an diesem Ganglion keine muskarinisch-exzitatorische Rezeptoren vorhanden sind.

Nach Pilocarpin war die ganglionäre Transmission nicht verändert. McN-A-343 hemmte in hoher Dosierung die ganglionäre Transmission. Diese Hemmung war nach Atropin abgeschwächt und trat mit einer Verzögerung von 10 Sekunden auf, wurde aber nicht aufgehoben. Jaramillo und Volle (1967 b) fanden eine durch Atropin blockierbare Stimulation des Ganglion cervicale superius der Katze und eine solche, die weder durch Hexamethonium noch Atropin blockiert wurde. Des weiteren beschrieben die beiden Autoren eine nichtatropinempfindliche Hemmung der ganglionären Transmission. Ein präsynaptischer Angriffspunkt wurde vermutet. Die atropinsensitive Hemmung der Transmission des Ganglion ciliare durch McN-A-343 lässt die Möglichkeit offen, dass muskarinisch-inhibitorische Rezeptoren vorhanden sind. Einschränkung muss aber gesagt werden, dass weder Pilocarpin noch Methacholin die ganglionäre Transmission hemmten.

Das Fehlen von muskarinisch-exzitatorischen Rezeptoren ist in Uebereinstimmung mit dem fehlenden 'langsam exzitatorischen postsynaptischen Potential' (LN-Welle). Wären aber postsynaptische muskarinische inhibitorische Rezeptoren vorhanden, müsste ein 'inhibitorisches postsynaptisches Potential' auftreten. Aus der Diskrepanz heraus, atropin-empfindliche Hemmung der ganglionären Transmission durch McN-A-343 und fehlende P-Welle, muss angenommen werden, dass auf postsynaptischer Seite keine muskarinisch-inhibitorische Rezeptoren vorhanden sind.

Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass die Hemmung durch McN-A-343 einen präsynaptischen Ursprung hat. Jaramillo und Volle (1967 b) postulieren dies für das Ganglion cervicale superius der Katze. Die Frage, ob an präsynaptischen Nervenendigungen Muskarinrezeptoren lokalisiert sind, muss offen bleiben. Es ist jedoch von adrenergen Neuronen bekannt, dass muskarinische Rezeptoren an den Nervenendigungen vorhanden sind (Häusler et al., 1968; Löffelholz und Muscholl, 1969), welche die Noradrenalinausschüttung hemmen und bezüglich ihrer Wirkung als inhibitorisch bezeichnet werden können.

4.2.2. Adrenozeptoren

Im Jahre 1948 postulierte Ahlquist nach Versuchen an der glatten Muskulatur und am Herzen mit einer Reihe von Sympathicomimetica, eingeschlossen Noradrenalin, Adrenalin und Isopropylnoradrenalin, 2 Typen von Adrenozeptoren, α - und β -Rezeptoren. In Versuchen von De Groat und Volle (1966 a, b) wurde der Nachweis für die Existenz von α - und β -Rezeptoren in sympathischen Ganglien erbracht. α - und β -Adrenozeptoragonisten sind u.a. die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin (α -Agonisten) und Isopropylnoradrenalin und Adrenalin (β -Agonisten). Antagonisiert wird ihre Wirkung einerseits durch α -Rezeptorblocker, welche zum Teil in der Gruppe der Ergotalkaloide zu finden sind, und andererseits durch β -Blocker, die alle Isopropylnoradrenalin-Analoga sind.

Tum Suden und Marrazzi (1951) und Tum Suden et al. (1951) fanden nach Injektion von Adrenalin in die A. carotis communis eine Hemmung des postganglionären Aktionspotentials im Ciliarnerven des Hundes. Pardo et al. (1963) infundierten Katecholamine und bestimmten Veränderungen der durch supramaximale Stimulation evozierten Aktionspotentiale im N. ciliaris brevis lateralis der Katze. Adrenalin und Isopropylnoradrenalin hemmten die ganglionäre Transmission, oder es wurde sowohl Hemmung als auch Facilitierung festgestellt. Nach Stimulation des N. hypogastricus oder nach Injektion von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin konnten De Groat und Saum (1972) eine Hemmung der Transmission in parasympathischen Ganglien der Harnblase der Katze feststellen.

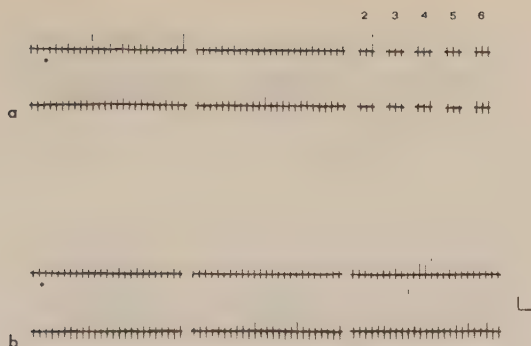


Abb. 27: Wirkung von 100 nMol Noradrenalin auf die ganglionäre Transmission während submaximaler Stimulation des N. III. a) vor und b) nach Vorbehandlung mit 100 nMol DHET. Die Zeit nach der Injektion in Minuten ist über a) angegeben. Vertikale Kalibrierung 2 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Noradrenalininjektionen sind mit einem Punkt markiert.

4.2.2.1. Resultate

Noradrenalin (10 bis 100 nMol) und Adrenalin (1 bis 30 nMol) während sub- oder supramaximaler Stimulation in die A. infra-orbitalis injiziert, hemmten während einiger Minuten (je nach Dosis) die ganglionäre Transmission (Abb. 27a, 28a). Sowohl Noradrenalin als auch Adrenalin bewirkten nur eine schwache Depolarisation des Ganglions. Die Änderung des Oberflächenpotentials war etwas ausgeprägter nach Adrenalin. Adrenalin war in ca. 30 bis 100 x kleinerer Dosis wirksam als Noradrenalin. Die Hemmung der Transmission war gering: die Höhe des postganglionären Spikes wurde nie mehr als um 20 % reduziert. Höhere Dosen wurden wegen den zu erwartenden Effekten an der glatten Gefäßmuskulatur nicht verwendet.

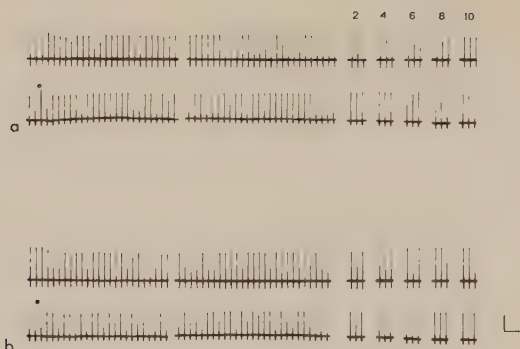


Abb. 28: Wirkung von 10 nMol Adrenalin auf die ganglionäre Transmission während submaximaler Stimulation des N. III.

a) vor, b) nach Vorbehandlung mit 100 nMol Propranolol.

Die Zeit nach der Injektion in Minuten ist über a) angegeben. Obere und untere vertikale Kalibrierung 5 mV resp. 2 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Adrenalininjektionen sind mit einem Punkt markiert.

Dihydroergotamin (DHET, 0,1 μ Mol), ein α -Blocker, antagonisierte die Hemmung der Transmission von Noradrenalin (Abb. 27b). War eine vollständige α -Blockade ausgeprägt, so trat nach Adrenalin eine langdauernde Facilitierung der Transmission auf (Abb. 29a). Die Facilitierung war stärker während submaximaler Stimulation. Anschliessende β -Adrenozeptorblockade mit Propranolol (0,1 bis 1 μ Mol) hob die Facilitierung auf (Abb. 29b). Die Hemmung der Transmission durch Adrenalin war nach β -Blockade nicht verstärkt (Abb. 28b).

Isopropylnoradrenalin (IPNA, 1 bis 10 nMol) facilitierte die ganglionäre Transmission während sub- oder supramaximaler Stimulation und depolarisierte das Ganglion. Die Facilitierung begann etwa 10 bis 30 Sekunden nach Injektion und dauerte bis zu 20 Minuten (Abb. 30). Trotz Facilitierung und Depolarisation traten keine postganglionären asynchronen Entladungen auf. Der β -Blocker Propranolol (0,1 bis 1 μ Mol) antagonisierte die Facilitierung.

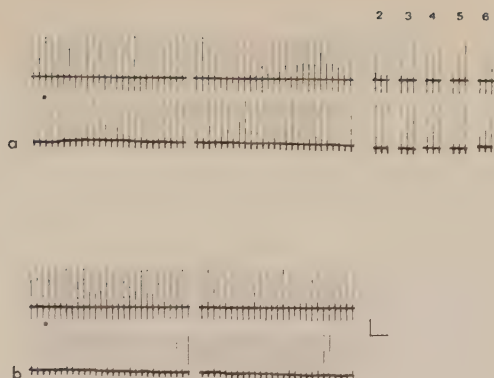


Abb. 29: Wirkung von 30 nMol Adrenalin auf die ganglionäre Transmission während submaximaler Stimulation des N. III.

- a) nach Vorbehandlung mit 100 nMol DHET,
- b) nach Vorbehandlung mit 100 nMol DHET und 300 nMol Propranolol.

Die Zeit nach der Injektion in Minuten ist über a) angegeben. Obere und untere vertikale Kalibrierung 0,5 mV resp. 1 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Adrenalininjektionen sind mit einem Punkt markiert.

4.2.2.2. Diskussion

Im Ganglion ciliare der Katze wurden α - und β -Adrenozeptoren nachgewiesen. Der hemmende Effekt der Katecholamine wurde durch α -Blockade, der facilitierende Effekt durch β -Blockade antagonisiert. Noradrenalin und Adrenalin hemmten die ganglionäre Transmission des nichtbehandelten Ganglions. Eine Hyperpolarisation des Ganglions durch Noradrenalin, wie sie im Ganglion cervicale superius der Katze (De Groot und Volle, 1966 a; Haefely, 1969) und am Cervicalganglion des Kaninchens (Libet und Kobayshi, 1969) gefunden wurde, trat nicht auf. Statt dessen war das Ganglion ciliare schwach depolarisiert. Unter α -Blockade war die Transmission nach Adrenalin facilitiert. De Groot und Volle (1966 a) fanden auch nach Noradrenalin eine Facilitierung der ganglionären Transmission des Ganglion cervicale superius der Katze. Der β -Effekt

nach Adrenalin ist durchaus plausibel, da Adrenalin sowohl α - als auch β -Rezeptoren aktiviert, nur ist der α -Effekt, d.h. die hemmende Komponente stärker als die facilitierende. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass die Adrenalinhemmung nach β -Blockade nicht verstärkt war. Dies könnte zirkulatorisch bedingt sein.

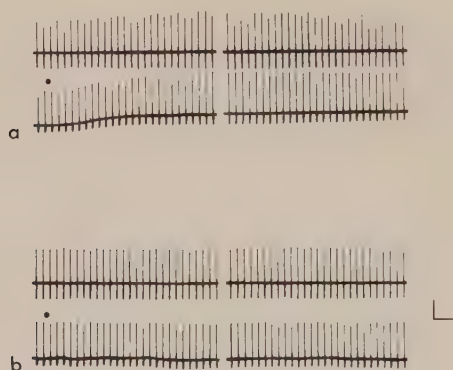


Abb. 30: Wirkung von 3 nMol IPNA auf die ganglionäre Transmission während submaximaler Stimulation des N. III.

a) vor und b) nach Vorbehandlung mit 300 nMol Propranolol.

Obere und untere vertikale Kalibrierung 0,5 mV resp. 1 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Injektionen von IPNA sind mit einem Punkt markiert.

IPNA facilitierte die ganglionäre Transmission. Durch β -Adrenozeptorblockade wurde die Facilitierung aufgehoben. α -adrenerge blockierende Substanzen hatten keinen Einfluss auf die Isopropylnoradrenalin-Wirkung. Es kann gesagt werden, dass IPNA in den verwendeten Dosen nur β -adrenerge Rezeptoren aktiviert. Pardo et al. (1963) stellten nach IPNA nebst Facilitierung auch eine Hemmung der ganglionären Transmission fest. Allerdings war die infundierte Dosis zur Erzielung der Hemmung extrem hoch.

De Groat und Volle (1966 b) zeigten, dass IPNA das 'firing' nach muskarinischen Substanzen am Ganglion cervicale superius der Katze verstärkt. Ebenfalls sind die asynchronen Entladungen nach Angiotensin und Bradykinin verstärkt, wie von Haefely (1970 a) am Cervicalganglion der Katze gefunden wurde. Die Verstärkung muskarinischer Substanzen am Ganglion ciliare konnte nicht gezeigt werden, da keine muskarinisch-exzitatorischen Effekte vorhanden waren. Das 'firing' nach Histamin jedoch war verstärkt (siehe 4.2.4.1.).

4.2.3. 5-Hydroxytryptamin (5-HT)-Rezeptoren

Aufgrund von Untersuchungen am Meerschweinchen-Ileum (Gaddum, 1953) wurden die Serotonin-Rezeptoren in 2 pharmakologisch verschiedene Typen unterteilt. Gaddum unterschied D- oder Muskelrezeptoren, welche nach dem Antagonisten Dibenzylin (Phenoxybenzamin) benannt sind, und M-Rezeptoren oder neuronale Rezeptoren, benannt nach dem Antagonisten Morphin. Nach Trendelenburg (1967) gehören die 5-HT-Rezeptoren der adrenergen Ganglienzellen zum M-Typ.

4.2.3.1. Resultate

Serotonin in niedriger Dosis (1 bis 10 nMol) während submaximaler Stimulation injiziert, facilitierte die ganglionäre Transmission (Abb. 31). Die kurzdauernde Facilitierung begann mit der Depolarisation des Ganglions. In dieser Zeit war die 'afterpositivity' des ganglionären Aktionspotentials vergrößert. Die Facilitierung war ganglionär und postganglionär nicht gleich ausgeprägt und war nie grösser als 5 % der ursprünglichen Spikehöhe. Nach höheren Dosen 5-Hydroxytryptamin (0,03 bis 1 μ Mol) war die Transmission während der Depolarisation gehemmt (Abb. 31). Hemmung und Depolarisation waren kurz. Die Hemmung dauerte maximal 20 Sekunden und betrug nicht mehr als 10 %. LSD-25, welchem von Haefely (1971) ein inhibitorischer 5-HT-ähnlicher Effekt zugesprochen wird, hemmte die ganglionäre Transmission erst in Dosen von 0,3 bis 1 μ Mol. Die Hemmung dauerte sehr lange.

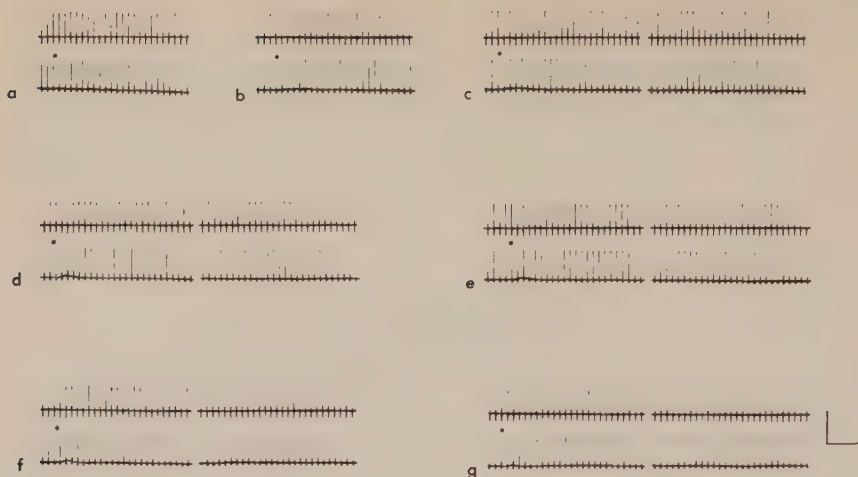


Abb. 31: Wirkung von Serotonin auf die ganglionäre Transmission während submaximaler Stimulation des N. III.

a) 1 nMol; b) 3 nMol; c) 10 nMol; d) 30 nMol;
e) 100 nMol; f) 300 nMol; g) 1 μ Mol.

Obere und untere vertikale Kalibrierung 1 mV resp. 2 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Substanzinjektionen sind mit einem Punkt markiert.

Die ganglionäre Depolarisation nach 5-HT war begleitet von post-ganglionären asynchronen Entladungen (Abb. 32). Das 'firing' setzte gleichzeitig mit der Depolarisation ein. Mit steigender Dosis wurde sowohl die Amplitude grösser als auch die Dauer der asynchronen Entladungen verlängert. Blockade der nikotinischen Transmission mit Hexamethonium beeinflusste das 5-HT-'firing' nicht. Nach sehr hohen Dosen LSD war das Serotonin-'firing' abgeschwächt. Da jedoch gleichzeitig das DMPP-'firing' abgeschwächt war, schien der Effekt von LSD auf 5-Hydroxytryptamin nicht selektiv zu sein. Die Sensibilität des Ganglions gegenüber der stimulierenden Wirkung von Serotonin war weder nach Tetanus noch nach Isopropylnoradrenalin verstärkt.

4.2.3.2. Diskussion

Im Ganglion ciliare der Katze sind 5-HT-Rezeptoren vorhanden. Die Wirkung von Serotonin am Rezeptor kann mit derjenigen nikotinischer Stimulantien am Nikotinrezeptor verglichen werden: In niedriger Dosis Stimulation und Facilitierung während kurzer Depolarisation. In höherer Dosis Hemmung während Depolarisation. Page und McCubbin (1953) fanden nach einer hohen intraarteriell verabreichten Dosis Serotonin nur eine Hemmung der ganglionären Transmission des Ganglion ciliare des Hundes. Die ganglionäre Transmission des Ganglion cervicale superius der Katze wird durch 5-HT schon in sehr niedrigen Dosen (1 pMol) gehemmt (Haefely, 1971, 1974 d). Diese Hemmung war von einer Hyperpolarisation begleitet. In höherer Dosis war die Transmission während Depolarisation facilitiert und anschliessend während 2 sich folgenden Hyperpolarisationsphasen gehemmt. Dieser triphasische Verlauf des ganglionären Oberflächenpotentials nach Serotonin wurde am Ganglion ciliare der Katze nicht beobachtet. Die Hemmung mit Dosen unterhalb der Stimulationsschwelle (<1 nMol) war nicht vorhanden. Eine Hyperpolarisation trat nie auf.

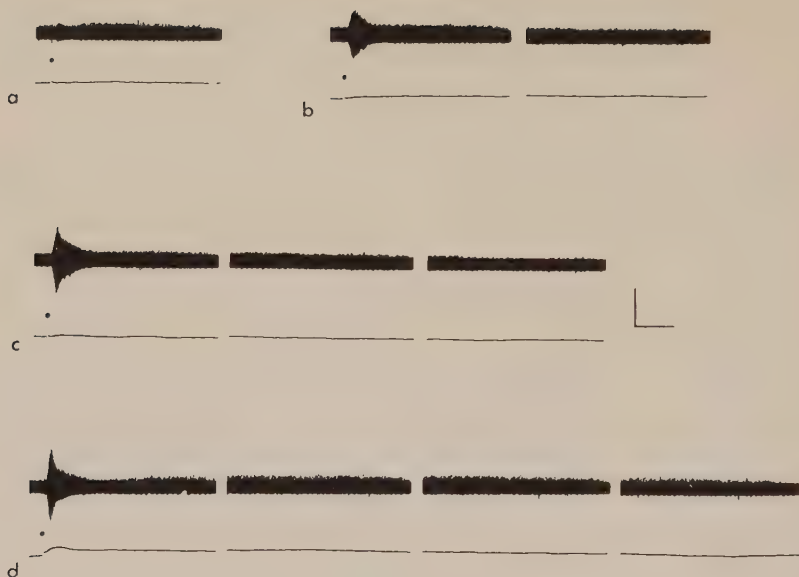


Abb. 32: Asynchrone Entladungen und ganglionäres Oberflächenpotential nach Serotonin.

a) 3 nMol; b) 10 nMol; c) 30 nMol; d) 100 nMol.

Obere und untere vertikale Kalibrierung $20 \mu V$ resp. 1 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Substanzinjektionen sind mit einem Punkt markiert.

Im Gegensatz zum Ganglion cervicale superius der Katze (Haefely, 1974 d) war die Stimulation des Ganglion ciliare durch 5-HT nach konditionierendem Tetanus oder nach IPNA nicht verstärkt. Es wird jedoch vermutet, dass wegen der auftretenden Tachyphylaxie nach wiederholter Gabe von Serotonin dieser Effekt nicht gezeigt werden konnte.

4.2.4. Histaminrezeptoren

Es wurde von Black et al. (1972) propagiert, dass 2 unterschiedliche Histaminrezeptoren existieren. Stark untermauert wurde diese These durch die Entwicklung selektiver Antagonisten. So ist anzunehmen, dass einerseits H_1 -Rezeptoren existieren, welche durch Mepyramin blockiert werden, und andererseits H_2 -Rezeptoren, welche durch Burimamid blockiert werden (Wyllie et al., 1972).

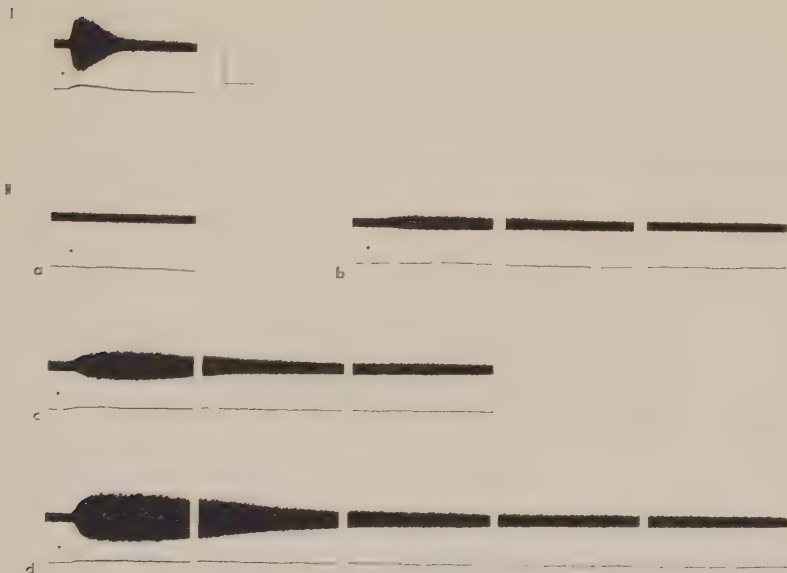


Abb. 33: Asynchrone Entladungen und ganglionäres Oberflächenpotential nach 1 nMol DMPP (I) und nach Histamin (II).

II a) 0,03 nMol; II b) 0,1 nMol; II c) 0,3 nMol;
II d) 1 nMol.

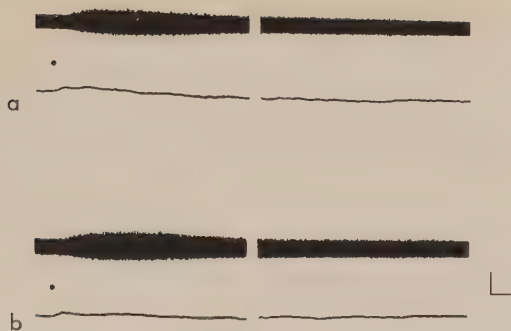
Obere und untere vertikale Kalibrierung $20 \mu V$ resp. 1 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Substanzinjektionen sind mit einem Punkt markiert.

4.2.4.1. Resultate

Histamin bewirkte eine verzögernd einsetzende Depolarisation des Ganglions. Die Depolarisation war von postganglionären asynchronen Entladungen begleitet. Die Stimulationsschwelle lag zwischen 0,03 und 0,1 nMol. Das Histamin-'firing' begann etwa 5 bis 8 Sekunden nach Injektion und erreichte die maximale Amplitude erst etwa 20 Sekunden nach Injektion. Mit steigender Dosis wurde die Amplitude grösser und die Dauer der Entladung länger und dauerte in höherer Dosierung (1 bis 10 nMol) einige Minuten (Abb. 33).

Orthodrome tetanische Stimulation oder Injektion von IPNA erhöhten die Sensibilität des Ganglions gegenüber Histamin. Nach Konditionierung war die Schwellendosis zur Erzielung postganglionärer asynchroner Entladungen niedriger und das 'firing' von schon wirksamen Dosen vergrössert in Amplitude und Dauer (Abb. 34).

I



II

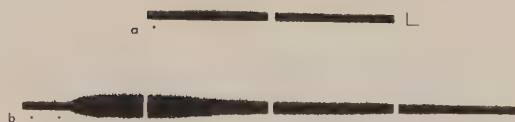


Abb. 34: I. Asynchrone Entladungen nach 0,3 nMol Histamin.
a) vor und b) nach konditionierendem Tetanus
(50 Hz, 30 sec).

II. Asynchrone Entladungen nach 0,1 nMol Histamin.
a) vor und b) nach Vorbehandlung mit 1 nMol IPNA.

Obere und untere vertikale Kalibrierung 20 μ V resp.
1 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Substanz-
injektionen sind mit einem Punkt markiert.

Hexamethonium und Scopolamin beeinflussten das Histamin-'firing' nicht. Mepyramin (30 bis 100 μ Mol), ein Antihistaminikum, unterdrückte die asynchronen Entladungen oder schwächte sie massiv ab (Abb. 35).

Nach niederen Dosen von Histamin (0,3 bis 1 nMol) war die ganglionäre Transmission facilitiert. Sowohl postganglionäres als ganglionäres Aktionspotential und 'afterpositivity' des ganglionären Aktionspotentials waren vergrößert. In Dosierungen über 1 nMol war die Transmission während grösster Depolarisation gehemmt. Weder Facilitierung noch Hemmung der ganglionären Transmission waren sehr ausgeprägt (Abb. 36).

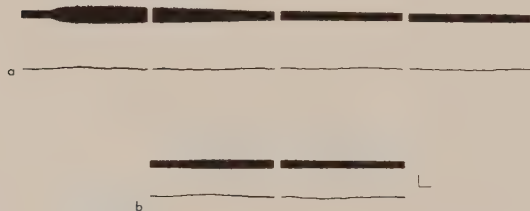


Abb. 35: Wirkung von Mepyramin auf asynchrone Entladungen nach 0,3 nMol Histamin.

a) vor und b) nach 10 nMol Mepyramin.

Obere und untere vertikale Kalibrierung 40 μ V resp. 1 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Histamininjektionen sind mit einem Punkt markiert.

4.2.4.2. Diskussion

Die Antagonisierung des Histamineffektes am Ganglion ciliare durch Mepyramin deutet auf Histaminrezeptoren vom Typ H_1 hin (Wyllie et al., 1972). Die an den postganglionären asynchronen Entladungen gemessene stimulierende Wirkung von Histamin war im Gegensatz zum Ganglion cervicale superius der Katze recht gross (Haefely et al., 1966). Auf äquimolarer Basis verglichen, stimulierte Histamin etwa gleich stark wie DMPP. Die Dauer der Stimulation war bei Histamin jedoch beträchtlich länger. Während die maximale DMPP-Stimulation nur während ansteigender Depolarisation auftrat und dann schnell abnahm, war diejenige durch Histamin während der länger dauernden maximalen Depolarisation ausgeprägt. Im Gegensatz zum schnell einsetzenden 'firing' war der Beginn des Histamin-'firing' nur sehr langsam. Langsam einsetzende asynchrone Entladungen zeigten auch Takeshige et al. (1963) nach Methacholin und Haefely (1970 a) nach den Polypeptiden Angiotensin und Bradykinin im Ganglion cervicale superius der Katze. Haefely wies dabei auf die Möglichkeit hin, dass die Änderung des Membranpotentials durch die Polypeptide die Folge eines metabolischen Effektes oder einer direkten Wirkung der Substanz auf die Ionenpumpe sein könnte. Ein solcher Mechanismus wäre auch für das Histamin-'firing' am Ganglion ciliare denkbar, da nach Vorbehandlung mit Isopropylnoradrenalin oder hohen Dosen Histamin die Wirkung annähernd prompt wie nach nikotinischen Substanzen einsetzt.

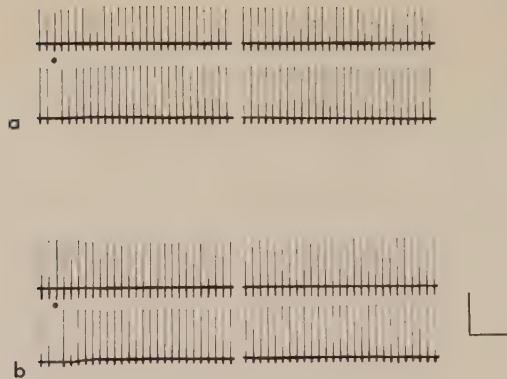


Abb. 36: Wirkung von Histamin auf die ganglionäre Transmission während submaximaler Stimulation des N. III.

a) 0,03 nMol; b) 10 nMol.

Vertikale Kalibrierung 2 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Substanzinjektionen sind mit einem Punkt markiert.

4.2.5. Polypeptide

Die Polypeptide Angiotensin und Bradykinin wurden für diese Arbeit ausgewählt, weil vom Ganglion cervicale superius der Katze her bekannt war, dass sie die ganglionäre Transmission facilitieren und die Ganglienzellen zu repetitiven Entladungen anregen (Haefely et al., 1966, Haefely, 1970 a). Godfraind et al. (1966) berichteten von einer in vitro-Stimulation intramuraler Ganglienzellen des Meerschweinchen-Ileum durch Angiotensin. Der Versuch von Aiken und Reit (1968, 1969), cholinerge Ganglienzellen mit Angiotensin zu stimulieren, blieb erfolglos.

Beide Peptide stimulierten in meinen Versuchen das Ganglion ciliare der Katze nicht, und die Transmission war in keiner Weise verändert. Auch Konditionierung mit Tetani und Vorbehandlung mit IPNA führten zu keinem Ergebnis. Es muss daraus geschlossen wer-

den, dass im Ganglion ciliare der Katze keine Rezeptoren für die beiden natürlich vorkommenden Peptide vorhanden sind.

4.2.6. Aminosäuren

In der vorliegenden Arbeit wurden Versuche mit Glycin, L-Glutaminsäure und γ -Aminobuttersäure (GABA) durchgeführt.

4.2.6.1. Resultate

Weder Glycin noch L-Glutaminsäure beeinflussten die ganglionäre Transmission oder veränderten die Reaktivität des Ganglions gegenüber ganglienstimulierenden Substanzen. Nach GABA (0,01 bis 1 μ Mol) trat eine dosisabhängige Depolarisation auf, welche zwischen 20 und 70 Sekunden dauerte. Die ganglionäre Depolarisation war nie von postganglionären asynchronen Entladungen begleitet. Die Depolarisation begann unmittelbar nach der Injektion von GABA in die A. infraorbitalis. Gleichzeitig mit der Depolarisation wurde die Transmission gehemmt (Abb. 37). In niedriger Dosis war die Transmission nur während maximaler Depolarisation, in höherer Dosis aber während der ganzen Dauer der Depolarisation gehemmt. Mit der Repolarisation des Ganglions war die Transmission wieder normal. Die ganglionären Nachpotentiale waren während der GABA-Hemmung auf ähnliche Weise verändert wie nach nikotinischen Substanzen. Die 'afternegativity' war vollkommen aufgehoben, so dass der Spike direkt in eine veränderte 'afterpositivity' überging (Abb. 37). Bicucullin blockierte die Hemmung von GABA vollständig oder schwächte sie beträchtlich ab (Abb. 38).

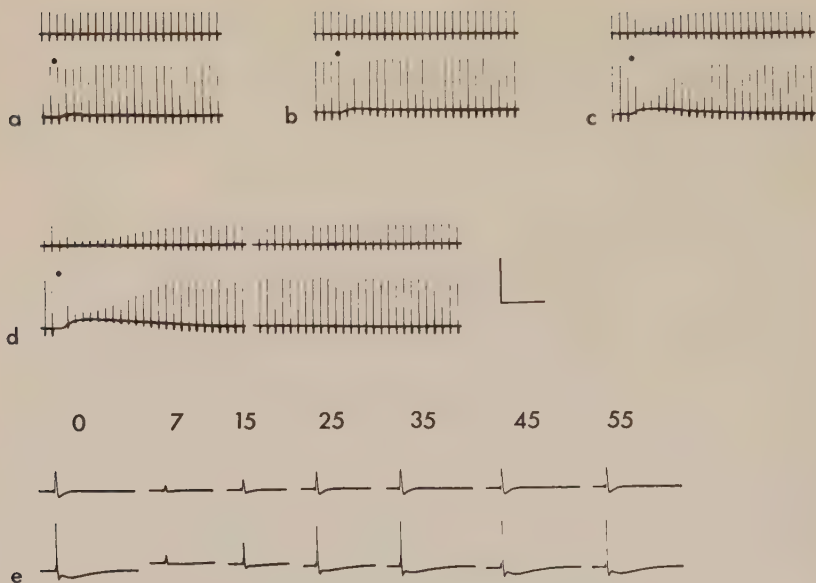


Abb. 37: Wirkung von GABA auf die ganglionäre Transmission.

a) 10 nMol; b) 30 nMol; c) 100 nMol; d) 300 nMol.
In e) ist die Hemmung der ganglionären Transmission nach 300 nMol in Einzelpotentialen abgebildet. Die Zeit ist in sec nach der Injektion angegeben.

Vertikale Kalibrierung 2 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec resp. in e) 50 msec.

Wurde GABA in einer Dosis, welche die ganglionäre Transmission teilweise blockierte, 10 bis 20 Sekunden vor DMPP, 5-HT oder isotonischem KCl injiziert, so waren die postganglionären Entladungen nach diesen Substanzen verändert. Das DMPP- und Serotonin-'firing' war stark abgeschwächt, das KCl-'firing' vollkommen aufgehoben (Abb. 39). GABA während DMPP-'firing' injiziert, blockierte die asynchronen Entladungen vollkommen. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die DMPP-Depolarisation in ihrem Zeitverlauf nicht verändert war (Abb. 39).

4.2.6.2. Diskussion

GABA depolarisierte das Ganglion ciliare und hemmte die ganglionäre Transmission. Während der GABA-Hemmung war das postganglionäre 'firing' cholinerg und nichtcholinerg Ganglien stimulierender Substanzen abgeschwächt. De Groat (1970) fand am Ganglion cervicale superius der Katze nur eine Hemmung des muskarinischen 'firing' nach ACh. Das nikotinische 'firing' war unverändert. Die GABA-Wirkung wurde durch Bicucullin antagonisiert. Diese Befunde deuten auf eine Wirkung von GABA auf die Ganglienzellen selbst hin, indem das Membranpotential verändert und die Erregbarkeit der Ganglienzellen herabgesetzt wird.

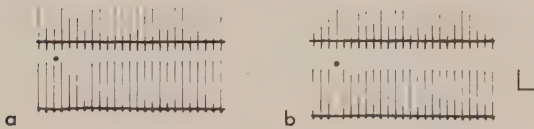


Abb. 38: Wirkung von 100 nMol GABA auf die ganglionäre Transmission vor (a) und nach (b) 100 nMol Bicucullin.

Vertikale Kalibrierung 2 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Injektionen von GABA sind mit einem Punkt markiert.

Dass Depolarisation und ganglionäre Hemmung ohne Erregung zusammen vorkommen, ist erstaunlich, denn ganglionäre Depolarisation ist in der Regel von erregenden Vorgängen begleitet. Zu diesem Befund besteht eine analoge Beobachtung der Hemmung während Depolarisation des synthetischen Parasympathomimeticums McN-A-343. Auch bei dieser Substanz und bei IPNA ist die Depolarisation nie von asynchronen postganglionären Entladungen begleitet. Kürzlich zeigten Adams und Brown (1973) am isolierten Ganglion cervicale der Ratte, dass während Hemmung des orthodromen oder direkten Aktionspotentials durch GABA, je nach Grösse des Ruhemembran-

potentials, die Ganglienzelle depolarisiert oder hyperpolarisiert war. Die Wirkung von GABA auf das Membranpotential war von der Cl^- -Konzentration im Medium abhängig. Sie schlossen daraus, dass GABA die intrazelluläre Cl^- -Konzentration verändere, indem es die Cl^- -Permeabilität erhöhe, und dass eine Depolarisation erscheine, weil $E_{\text{Cl}^-} < E_M$.

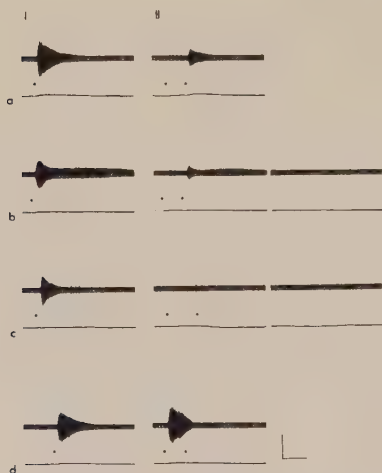


Abb. 39: Wirkung von GABA auf die asynchronen Entladungen cholinergischer und nichtcholinergischer ganglien-stimulierender Substanzen.

Ia bis Id: 100 nMol DMPP, 10 nMol 5-HT, 10 μ Mol KCl und 10 nMol DMPP resp.

IIa bis IIc: die gleichen Substanzen nach 100 nMol GABA und

IIId: 100 nMol GABA während DMPP-'firing' injiziert.

Obere und untere vertikale Kalibrierung 20 μ V resp. 1 mV, horizontale Kalibrierung 5 sec. Die Substanzinjektionen sind mit einem Punkt markiert.

5. SCHLUSSDISKUSSION

In diesem Kapitel werden einige generelle Aspekte der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit besprochen und den Befunden aus der Literatur gegenübergestellt.

Die Kenntnis der Topographie und der mikroskopischen Anatomie einer Struktur ist eine erste Voraussetzung für physiologische und pharmakologische Untersuchungen. Daher war es notwendig, die bekannten anatomischen und histologischen Daten über das Ganglion ciliare der Katze zu ergänzen. Bei der Sichtung der Literatur fällt auf, dass vor allem ausgedehnte und genaue vergleichende histologische Arbeiten über das Ganglion ciliare existieren (Pines und Friedman, 1929; Slavich, 1932). Die topographischen Befunde von Christensen (1936) und von Grimes und von Sallmann (1960) weichen teilweise von den hier erhobenen ab. Dies betrifft speziell die Lage des Ganglions in der Orbita. So wird von den genannten Autoren das Ganglion ciliare ventrolateral vom Fäsciculus opticus gefunden, während ich es jedoch immer ventral oder ventromedial vom Opticus vorfand. In der vorliegenden Studie wurde eine grosse Zahl von Orbitae in situ präpariert. Dies hatte den Vorteil, dass die Orbitalstrukturen nicht verschoben werden konnten. Obige Autoren haben für ihre topographischen Untersuchungen immer die ganze Orbita herausgenommen und anschliessend unter der Lupe präpariert. Ich vermute daher, dass bei diesem Vorgehen Verschiebungen möglich waren, und dass deshalb eine andere topographische Lage des Ganglions gefunden wurde. Ein weiterer Unterschied betrifft die Nn. ciliares breves. In 3 % der von mir untersuchten Orbitae wurde nur ein einziger austretender kurzer Ciliarnerv gefunden. Dies ist auf die grosse Zahl präparierter Orbitae zurückzuführen, die das Erfassen von anatomischen Variationen ermöglichte. Die Abklärung des arteriellen Zuflusses resp. des venösen Abflusses erbrachte einen erstaunlichen Befund; nicht die A. ophthalmica oder die A. retinae centralis resp. die entsprechenden Venen, sondern die A. ethmoidalis interna und 3 nicht benannte Venen bilden den Zu- und Abfluss des Ganglions. Es scheint, dass der Grund dafür die spezielle Blutversorgung des Katzenhirns via A. maxillaris interna und die Bildung des Plexus caroticus ist.

Ein wichtiger Teil der mikroskopischen anatomischen Untersuchungen war die Abklärung der Innervationsverhältnisse des Ganglion ciliare der Katze. Es wurde ein Verhältnis präganglionäre zu postganglionäre Neurone von 1 : 21 gefunden. Billingsley und Ranson (1918) bestimmten für das Ganglion cervicale superius der Katze ein Innervationsverhältnis von 1 : 32. Dies bedeutet, dass im Ganglion ciliare, verglichen mit dem Cervicalganglion der Katze, eine schwächere, aber immer noch recht beträchtliche Divergenz von präganglionären zu postganglionären Neuronen besteht.

Während elektrophysiologischen und pharmakologischen Versuchen am Ganglion ciliare ist das Fehlen ausgeprägter Hyperpolarisationen, deren Entstehung auf unterschiedliche Mechanismen zurückzuführen ist, aufgefallen. Diese Hyperpolarisationen sind ein markantes Merkmal des Ganglion cervicale superius der Katze, aber auch vieler anderer sympathischer Ganglien. Es betrifft insbesondere Phänomene wie das positive oder hyperpolarisierende Nachpotential ('afterpositivity'), die posttetanische Hyperpolarisation (PTH) und die späte Hyperpolarisation nach nikotinischer Depolarisation. Die mit schwacher Hyperpolarisation einhergehende Hemmung der ganglionären Transmission nach wirksamen Dosen von 5-Hydroxytryptamin, wie sie am Ganglion cervicale superius der Katze (Haefely, 1971; 1974 d) gefunden wurde, fehlte vollkommen. Das gleiche gilt für die schwache Hyperpolarisation während Hemmung der ganglionären Transmission nach Noradrenalin und McN-A-343.

Mögliche Ursachen wären eine Unterkühlung des Präparates oder gestörte zirkulatorische Verhältnisse als Folge der Präparation. Da das Ganglion ciliare während des Versuches mit warmem Paraffinöl überdeckt und die Katze während der ganzen Dauer des Versuches bei normaler Körpertemperatur gehalten worden ist, kann ein Temperatureffekt ausgeschlossen werden. Eine gestörte Blutzirkulation hat auf die 'afterpositivity' sicher keinen Einfluss, es sei denn mit gleichzeitiger Beeinträchtigung der ganglionären Transmission. Die lange nikotinische Depolarisation könnte eine Folge geringer Durchblutung des Ganglions sein, wodurch die ganglienstimulierende Substanz lang am Rezeptor bleibt und deshalb die späte Hyperpolarisation nicht auftritt (Haefely, 1972, 1974 a). Mit kompetitiven Ganglienblockern kann die Pharmaka-Rezeptor-Interaktion sofort gehemmt werden, und in der Folge sollte eine vorher maskierte Hyperpolarisation sichtbar werden. Da dies selbst im isolierten Ganglion cervicale superius der Ratte gezeigt werden kann (Brown und Scholfield, 1970; Brown et al., 1972), wo die Penetrationsverhältnisse sicher schlechter sind als in einem in situ-Präparat, kann für die fehlende Hyperpolarisation nach Hexa-

methonium-Injektion im Ciliarganglion eine gestörte Blutzirkulation bei der hier verwendeten Technik als Grund sicher ausgeschlossen werden. Dasselbe gilt auch für die posttetanische Hyperpolarisation. Das Ausbleiben der Hyperpolarisation nach 5-Hydroxytryptamin kann nicht mit den obigen Gründen erklärt werden, denn nebst der Hyperpolarisation fehlt auch die Hemmung der ganglionären Transmission. Die fehlende Hyperpolarisation nach Noradrenalin und McN-A-343 kann ebenfalls nicht mit zirkulatorischen Verhältnissen in Zusammenhang gebracht werden und wird im folgenden nicht weiter diskutiert, da angenommen wird, dass in diesem Falle keine Beziehung zu den anderen Effekten besteht.

Die Suche nach anderen Erklärungen kann nur zu Hypothesen führen, da keine Angaben über Ionenkonzentrationen, Metabolismus und Membraneigenschaften der Zellen des Ganglion ciliare der Katze vorliegen.

Das hyperpolarisierende Nachpotential des ganglionären Aktionspotentials wird allgemein (wie auch für Nervenfasern) durch eine auf Höhe des Spike einsetzende Erhöhung der K^+ -Permeabilität erklärt, die der Na^+ -Permeabilitätssteigerung nachhinkt und das Membranpotential in Richtung des Gleichgewichtspotentials für K^+ verschiebt. Die während eines einzelnen Spike einströmenden Na^+ - und ausströmenden K^+ -Mengen sind in den meisten Neuronen zu gering, um das Ruheionenkonzentrationsgefälle wesentlich zu verändern. Bei sehr kleinen Neuronen (grosses Verhältnis Oberfläche zu Volumen) wäre immerhin nicht auszuschliessen, dass sich die intrazelluläre K^+ -Konzentration merklich verringert und die extrazelluläre erhöht (vor allem, wenn eine eventuell vorhandene Diffusionsbarriere z.B. von Satellitenzellen einen raschen Ausgleich des K^+ an der Membranaussenseite mit dem Extrazellulärraum erschwert). Das K^+ -Gleichgewichtspotential würde dabei kleiner als im Ruhezustand und damit auch das hyperpolarisierende Nachpotential. Hätten wir im Ganglion ciliare kleinere Ganglienzellen als im Ganglion cervicale superius, so könnte dies eventuell die kleine 'afterpositivity' erklären. Nach Tobari (1971) haben die Zellen des Ganglion ciliare der Katze einen Durchmesser von 15 bis 30 μ . Da somit kein Grössenunterschied zu den Zellen des Ganglion cervicale superius besteht, kann die kleine 'afterpositivity' nicht damit erklärt werden. Wahrscheinlich muss die Ursache des kleinen positiven Nachpotentials in abweichenden Membraneigenschaften der Ganglienzellen gesucht werden. Entweder ist die maximale Erhöhung der K^+ -Permeabilität beschränkt, oder im Ganglion

ciliare entspricht das Ruhemembranpotential schon dem K^+ -Gleichgewichtspotential, z.B. als Folge einer höheren K^+ -Permeabilität in Ruhe.

Für die posttetanische und die späte Hyperpolarisation nach nikotinischer Depolarisation kann als Ursache eine elektrogene Na^+ -Pumpe mit praktischer Sicherheit angenommen werden (Rang und Ritchie, 1968; Haefely, 1974 a) und hat wahrscheinlich auch für die Hyperpolarisation nach Serotonindepolarisation Gültigkeit. Es muss im Falle des Ganglion ciliare der Katze angenommen werden, dass entweder die Aktivierbarkeit der elektrogenen Na^+ -Pumpe gering ist oder ihre Wirkung auf das Membranpotential durch irgendeinen Mechanismus abgeschwächt wird. Die Existenz einer speziellen elektrogenen Na^+ -Pumpe oder einer Veränderlichkeit des Koppelverhältnisses von K^+ und Na^+ der unter normalen Verhältnissen elektro-neutralen Pumpe wurde bisher nur für gewisse Nervenzellen eindeutig nachgewiesen (Kerkut und Thomas, 1965; Nakajima und Takahashi, 1966; Rang und Ritchie, 1968). Möglicherweise ist die Koppelung im Ganglion ciliare sehr starr. Dies könnte die posttetanische Hyperpolarisation oder allgemein Hyperpolarisationen, welche die Folge einer elektrogenen Na^+ -Ausscheidung sind, beeinträchtigen. Rang und Ritchie (1968) weisen darauf hin, dass eine hohe extrazelluläre K^+ -Konzentration die elektrogene Na^+ -Pumpe kurzschliessen könnte und damit eine Verkleinerung der Amplitude der posttetanischen Hyperpolarisation hervorrufen. Sowohl Kurzschliessung als auch Koppelungsrate der Na^+ -Pumpe könnten im Ganglion ciliare für die schwachen Hyperpolarisationen verantwortlich sein. Allerdings müssen sehr hohe extrazelluläre K^+ -Konzentrationen vorhanden sein, um die Na^+ -Pumpe annähernd so wirksam kurz zu schliessen wie Chlorid oder Nitrationen (Rang und Ritchie, 1968). Für die Abklärung dieser Frage wären Untersuchungen am isolierten Ganglion nötig, wobei der Einfluss von Medien verschiedener Ionenzusammensetzung abgeklärt werden müsste. Eine weitere Möglichkeit sollte nicht ganz ausser Acht gelassen werden, dass nämlich eine Depolarisation der Satellitenzellen, durch das aus den Ganglienzellen fliessende Kalium, bei der extrazellulären Ableitung vom ganzen Ganglion eine in Ganglienzellen vorhandene Hyperpolarisation maskiert (Baylor und Nicholls, 1969).

Ein zentraler Punkt bei der Untersuchung der synaptischen Transmission des Ganglion ciliare der Katze ist die Abklärung der Innervationsverhältnisse und der integrativen Aktivität der multipolaren Ganglienzellen. In Analogie zu den grösseren sympathischen Ganglien muss angenommen werden, dass das postganglionäre Neuron des Ganglion ciliare multipel innerviert wird, d.h. eine Konvergenz des Input mehrerer präganglionärer Fasern auf eine Ganglienzelle vorliegt. Histologisch gesichert ist, dass wesentlich mehr postganglionäre Fasern das Ganglion verlassen als präganglionäre Fasern eintreten. Das Verhältnis beträgt 1 : 21 (siehe 2.2.4.). Dies würde bedeuten, dass die Impulse einer präganglionären Faser auf mehrere Ganglienzellen divergieren. Obwohl Einzelfaserreizungen und Einzelzellableitungen fehlen, kann in Analogie zu grösseren sympathischen Ganglien vermutet werden, dass die Reizung einer einzelnen Faser kein Aktionspotential hervorrufen kann. Es wäre die gleichzeitige Aktivität mehrerer Afferenzen erforderlich, was einer räumlichen Summation entspricht, oder eine Wiederholung unterschwelliger Depolarisationen des Inputs nötig, was einer zeitlichen Summation entspricht, um die kritische Depolarisationshöhe zu erreichen. Eine synchrone Erregung des gesamten afferenten Inputs, wie sie notgedrungen bei elektrischer Reizung des präganglionären Anteils in Untersuchungen wie der vorliegenden erfolgt, entspricht sicherlich nicht den physiologischen Bedingungen, vielmehr laufen entlang präganglionärer Nerven asynchrone Aktionspotentiale, welche infolge räumlicher und/oder zeitlicher Summation in ein anderes Entladungsmuster in den postganglionären Nerven umgewandelt werden. Diese integrative Aktivität kann wahrscheinlich den Neuronen des Ganglion ciliare zugeschrieben werden, denn es ist nicht anzunehmen, dass ein präganglionärer Impuls einfach starr auf einige Ganglienzellen übertragen wird. Es besteht noch eine zweite Möglichkeit neuronaler Integration. Durch Summation langsamer postsynaptischer Potentiale entsteht ein EPSP, das in Nervenimpulsfrequenz umkodiert und somit weitergeleitet wird. Langsame postsynaptische Potentiale treten jedoch im Ganglion ciliare der Katze nicht auf, und deshalb muss die zweite Art integrativer Aktivität der Ganglienzellen für das Ganglion ciliare der Katze ausgeschlossen werden.

Die postsynaptischen Rezeptoren, deren Aktivierung zur Entstehung langsamer postsynaptischer Potentiale in sympathische Ganglien führt, sind muskarinisch-inhibitorische und muskarinisch-exzitatorische. Das Fehlen langsamer 'postsynaptischer Potentiale' und das Ausbleiben jeglicher Wirkung muskarinischer Substanzen auf postsynaptischer Seite (siehe 4.2.1.2.) lässt vermuten, dass kein muskarinischer Weg der Transmission im Ganglion ciliare der Katze vorhanden ist. Dies ist umso erstaunlicher, da im sakralen Parasympathicus ein solcher Weg bekannt ist (Saxena, 1971; Taira et al. 1971) und selbst im sympathischen Ganglion cervicale superius der Katze, wenngleich er auch unbedeutend, ein muskarinischer Transmissionsweg vorhanden ist (Haefely, 1970 b). So bleibt im Ganglion ciliare nur der nikotinische Weg für die cholinerge Transmission.

Das postganglionäre Neuron kann durch einige endogene Substanzen wie Katecholamine, 5-Hydroxytryptamin und Histamin beeinflusst werden. Wie weit diesen Substanzen eine physiologische Bedeutung in der normalen ganglionären Transmission zukommt, ist schwer abzuschätzen.

Aus fluoreszenz-mikroskopischen Untersuchungen von Säugerciliarganglien sind keine adrenergen Perikaryen bekannt. Adrenerge Nervenendigungen sind nur im Zusammenhang mit Gefäßen gefunden worden (Ehinger und Falck, 1970). Es wird jedoch von diesen Autoren ein System intraganglionärer Neurone postuliert, welche im Normalfall eine niedrige Katecholaminkonzentration aufweisen und deshalb mit fluoreszenz-mikroskopischen Methoden in normalen Ganglien nicht gezeigt werden können. Diese Neurone enthalten wahrscheinlich die Decarboxylase aromatischer Aminosäuren (Giacobini und Noré, 1971) und Monoaminoxidase (Giacobini und Kerpel-Fronius, 1970) und können Dopamin und α -Methyldopamin aufnehmen. Sie sind sympathischen adrenergen Neuronen ähnlich. Es könnten adrenerge Neurone sein, die mit sehr tiefen NoradrenalinKonzentrationen arbeiten oder mit einer anderen Transmittersubstanz als Noradrenalin. Für beide Möglichkeiten existieren Parallelen, und zwar im murinen Pankreas (Alm et al., 1967) resp. Histaminzellen im Rattenmagen (Håkansson und Owman, 1967). Es bleibt demnach unklar, ob dieses intraganglionäre Neuronensystem adrenerge Neuronen ent-

hält. Es muss deshalb auch offen bleiben, ob den Katecholaminen eine physiologische Rolle als Modulatoren der ganglionären Transmission zukommt. Eine solche wird von Haefely (1969) für das Ganglion cervicale superius der Katze verneint. De Groat und Saum (1971, 1972) beschreiben einen α -adrenergen Hemmechanismus intramuraler parasympathischer Ganglien der Harnblase der Katze. Eine physiologische Bedeutung kann jedoch auch hier noch nicht eindeutig bestätigt werden. Analog wie für die Katecholamine erhebt sich die Frage der physiologischen Rolle in der ganglionären Transmission für 5-Hydroxytryptamin und Histamin. Es sind in diesem Falle keinerlei Hinweise vorhanden, dass Strukturen existieren, welche diese beiden Substanzen freisetzen und mit Ganglionzellen in Verbindung stehen. Gesichert ist jedoch, dass für die Katecholamine, Histamin und Serotonin im Ganglion ciliare der Katze spezifische Rezeptoren vorhanden sind.

Von den 3 Aminosäuren Glycin, L-Glutaminsäure und γ -Aminobuttersäure (GABA), welche als vermutliche Neurotransmitter im ZNS angesehen werden, zeigt nur GABA eine Wirkung am Ganglion ciliare und an anderen vegetativen Ganglien (De Groat, 1970). Im Gegensatz zum Gehirn, wo Hemmung und Hyperpolarisation des Somas der Nervenzelle immer parallel gehen, wurde im Ganglion ciliare und im Ganglion cervicale superius der Katze die Wirkung von GABA auf postsynaptischer Seite nur mit Depolarisation zusammen gefunden. In neuester Zeit ist jedoch im Rückenmark eine Depolarisation von Endigungen primärer Afferenzen durch GABA gezeigt worden (Curtis et al. 1971; Davidoff, 1972).

6. ZUSAMMENFASSUNG

1. Topographie und Anatomie des Ganglion ciliare der Katze

Das Ganglion ist dreieckig bis eiförmig und liegt ventral oder ventromedial vom Fasciculus opticus. Es sitzt dem N. oculomotorius direkt auf. Eine makroskopisch sichtbare Radix brevis N. III ist nicht vorhanden. Das Fehlen der Radix longa N. V wird bestätigt. Die postganglionären Axone

laufen im N. ciliaris brevis lateralis und in den Nn. ciliares breves mediales (2 bis 3) zur Iris und Ciliarmuskulatur.

2. Die Blutversorgung des Ganglion ciliare der Katze

Der arterielle Zufluss läuft über die A. ethmoidalis interna. Diese Arterie entspringt aus dem Plexus caroticus, umrundet das Ganglion und gibt 3 bis 4 Äste an dieses ab. Die venösen Abflüsse laufen einerseits via Venenplexus und andererseits via abfließende Venen aus demselben zur V. facialis profunda.

3. Eine Bestimmung der Zahl der Ganglienzellen ergab einen Mittelwert von 3'284 (Werte zwischen 3'083 und 3'699), und für die postganglionären Axone einen solchen von 3'303 (Werte zwischen 3'147 und 3'381). Zwischen diesen Zahlen besteht kein signifikanter Unterschied. Im N. oculomotorius laufen im Mittel 155 präganglionäre parasympathische Fasern. Aus diesen Zahlen ergibt sich eine ungefähre Innervationsrate der Ganglienzellen von 1 : 21. Von prä- zu postganglionär ist somit eine starke Divergenz vorhanden.

4. Eine Methode zur elektrophysiologischen und pharmakologischen Untersuchung des Ganglion ciliare der Katze in situ wird beschrieben.

5. Die Leitungsgeschwindigkeit in den postganglionären Axonen ist gemessen worden. Die Nn. ciliares breves führen B-Fasern, wobei diese in B₁- und B₂-Fasern eingeteilt werden können. C-Fasern sind, wenn überhaupt vorhanden, nur unbedeutend vertreten.

6. Das ganglionäre Aktionspotential besteht meist aus Spike und einer kleinen und relativ kurzdauernden 'afterpositivity'. In seltenen Fällen tritt eine 'afternegativity' auf, welche einen Rest des 'synaptischen Potentials' darstellt.

7. 'Langsame postsynaptische Potentiale' (P- und LN-Wellen) sind nach Blockierung der Spikebildung keine vorhanden.

8. Die absolute (< 2 msec) und die relative Refraktärzeit (ca. 10 msec) wurden gemessen. Es ist keine eindeutige 'sub-normality' vorhanden. Während des Maximums der 'afterpositivity' tritt eine schwache homosynaptische Facilitierung auf.
9. Nach tetanischer Stimulation ist die ganglionäre Transmission für längere Zeit gebahnt. Eine posttetanische Hyperpolarisation ist nicht ausgeprägt. An ihre Stelle tritt meist eine posttetanische Depolarisation. Posttetanische asynchrone Entladungen treten nicht auf.
10. Die direkte Wirkung von Cholinomimetica auf das Ganglion und auf die ganglionäre Transmission wurde untersucht.
 - a. Acetylcholin, DMPP, Tetramethylammonium und Nikotin depolarisieren das Ganglion. Gleichzeitig treten postganglionäre asynchrone Entladungen auf. Diese Effekte sind dosisabhängig. DMPP und Nikotin hemmen die ganglionäre Transmission dosisabhängig während der Depolarisation. Biphasischer Transmissionsblock und späte Hyperpolarisation des Ganglions treten nur selten und nicht sehr ausgeprägt auf.
 - b. Acetylcholin, Methacholin, Pilocarpin, Oxotremorin, AHR-602 und McN-A-343 bewirken kein atropinempfindliches 'firing'. Eine atropinempfindliche Hemmung der Transmission trat nach McN-A-343, aber nicht nach Methacholin und Pilocarpin auf. Es wird daraus geschlossen, dass keine muskarinisch-exzitatorischen Rezeptoren vorhanden sind. Wahrscheinlich existieren muskarinisch-inhibitorische Rezeptoren an präsynaptischen Endigungen.
11. Es sind sowohl hemmende α - als auch fördernde β -adrenerge Rezeptoren im Ganglion ciliare der Katze vorhanden. Noradrenalin aktiviert vorwiegend α -Rezeptoren, Adrenalin sowohl α - als auch β -Rezeptoren und Isopropylnoradrenalin nur β -Rezeptoren.
12. 5-Hydroxytryptamin stimuliert das Ganglion ciliare. In niedriger Dosis ist die ganglionäre Transmission facilitiert, in höherer gehemmt. Diese Effekte sind immer von einer Depolari-

sation des Ganglions begleitet. Die Sensibilität des Ganglions gegenüber Serotonin ist nach tetanischer Konditionierung oder Vorbehandlung mit Isopropylnoradrenalin nicht erhöht.

13. Nach Histamin ist die ganglionäre Transmission während schwacher Depolarisation des Ganglions facilitiert. Histamin stimuliert das Ganglion. In hoher Dosis ist die Transmission gehemmt. Tetanische Konditionierung und Isopropylnoradrenalin erhöhen die Sensibilität des Ganglions gegenüber Histamin. Nach Mepyramin ist der Histamineffekt aufgehoben. Es wird daraus geschlossen, dass die Histaminrezeptoren zum Typ H_1 gehören.
14. Die Polypeptide Angiotensin und Bradykinin haben keine Wirkung auf das Ganglion ciliare.
15. Glycin und L-Glutaminsäure beeinflussen die ganglionäre Transmission nicht. Die Reaktivität des Ganglions wird nicht verändert. γ -Aminobuttersäure (GABA) depolarisiert und hemmt die ganglionäre Transmission in dosisabhängiger Weise. Bicucullin antagonisiert die GABA-Wirkung.
16. Das Ganglion ciliare der Katze besitzt somit eine Reihe von Eigenschaften, die von jenen des Ganglion cervicale superius wesentlich verschieden sind.

- Adams, P.R., Brown, D.A.: Action of γ -aminobutyric acid (GABA) on rat sympathetic ganglion cells. Brit. J. Pharmacol. 47, 639 P - 640 P (1973).
- Ahlquist, R.P.: A study of the adrenotropic receptors. Amer. J. Physiol. 153, 586 - 600 (1948).
- Aiken, J.W., Reit, E.: Stimulation of the cat stellate ganglion by angiotensin. J. Pharmacol. exp. Ther. 159, 107 - 114 (1968).
- " " A comparison of the sensitivity to chemical stimuli of adrenergic and cholinergic neurons in the cat stellate ganglion. J. Pharmacol. exp. Ther. 169, 211 - 223 (1969).
- Alm, P., Ehinger, B., Falck, B.: Remarkable adrenergic nerves in the exocrine pancreas. Z. Zellforschung 83, 178 - 186 (1967).
- Baylor, D.A., Nicholls, J.G.: After-effects of nerve impulses on signalling in the central nervous system of the leech. J. Physiol. (Lond.) 203, 571 - 589 (1969).
- Billingsley, P.R., Ranson, S.W.: On the number of nerve cells in the ganglion cervicale superius and of nerve fibers in the cephalic end of the truncus sympathicus in the cat and on the numerical relations of preganglionic and postganglionic neurones. J. comp. Neurol. 29, 359 - 366 (1918).
- Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., Ganellin, C.R., Parsons, E.M.: Definition and antagonism of histamine H_2 -receptors. Nature 236, 385 - 390 (1972).
- Blackman, J.G., Crowcroft, P.J., Devine, C.E., Holman, M.E., Yonemura, K.: Transmission from preganglionic fibres in the hypogastric nerve to peripheral ganglia of male guinea-pigs. J. Physiol. (Lond.) 201, 723 - 743 (1969).
- Boyd, I.A., Davey, M.R.: Composition of peripheral nerves. Livingstone Ltd., Edinburgh, London (1968).
- Brown, D.A., Scholfield, C.N.: Potentials in isolated rat superior cervical ganglia produced by nicotine. Brit. J. Pharmacol. 40, 559 P - 561 P (1970).
- Brown, D.A., Brownstein, M.J., Scholfield, C.N.: On the nature of the druginduced after-hyperpolarization in isolated rat ganglia. Brit. J. Pharmacol. 37, 511 P - 513 P (1969).
- " " " Origin of the after-hyperpolarization that follows removal of depolarizing agents from the isolated superior cervical ganglion of the rat. Brit. J. Pharmacol. 44, 651 - 671 (1972).

- Christensen, K.: Sympathetic and parasympathetic nerves in the orbit of the cat. *J. Anat.* 70, 225 - 232 (1936).
- Curtis, D.R., Duggan, A.W., Felix, D., Johnston, G.A.R.: Bicucullin an antagonist of GABA and synaptic inhibition in the spinal cord of the cat. *Brain Res.* 32, 69 - 96 (1971).
- Davidoff, R.A.: γ -aminobutyric acid antagonism and presynaptic inhibition in the frog spinal cord. *Science* 175, 331 - 333 (1972).
- De Groat, W.C.: The actions of γ -aminobutyric acid and related amino acids on mammalian autonomic ganglia. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 172, 384 - 396 (1970).
- De Groat, W.C., Volle, R.L.: The actions of the catecholamines on transmission in the superior cervical ganglion of the cat. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 154, 1 - 13 (1966a).
- " " Interactions between the catecholamines and ganglionic stimulating agents in sympathetic ganglia. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 154, 200 - 215 (1966b).
- De Groat, W.C., Saum, W.R.: Adrenergic inhibition in mammalian parasympathetic ganglia. *Nature New Biol.* 231, 188 - 189 (1971).
- " " Sympathetic inhibition of the urinary bladder and of pelvic ganglionic transmission in the cat. *J. Physiol. (Lond.)* 220, 297 - 314 (1972).
- Dunant, Y.: Organisation topographique et fonctionnelle du ganglion cervical supérieur chez le rat. *J. Physiol. (Paris)* 59, 17 - 38 (1967).
- Eccles, J.C.: Facilitation and inhibition in the superior cervical ganglion. *J. Physiol. (Lond.)* 85, 207 - 238 (1935).
- Ehinger, B., Falck, B.: Uptake of some catecholamine and their precursors into neurones of the rat ciliary ganglion. *Acta physiol. scand.* 78, 132 - 141 (1970).
- Gaddum, J.H.: Tryptamine receptors. *J. Physiol. (Lond.)* 119, 363 - 368 (1953).
- Gebber, G.L., Volle, R.L.: Mechanisms involved in ganglionic blockade induced by tetramethylammonium. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 152, 18 - 28 (1966).
- Giacobini, G., Kerpel-Fronius, S.: Histochemical and biochemical correlations of monoamine oxidase activity in autonomic and sensory ganglia of the cat. *Acta Physiol. scand.* 78, 522 - 528 (1970).
- Giacobini, G., Noré, B.: Dopa-decarboxylase in autonomic and sensory ganglia of the cat. *Acta Physiol. scand.* 82, 209 - 217 (1971).

- Ginsborg, B.L.: The actions of McN-A-343, pilocarpine and acetyl- β -methylcholine on sympathetic ganglion cells of the frog. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 150, 216 - 219 (1965).
- Godfraind, T., Kaba, A., Polster, P.: Specific antagonism to the direct and indirect action of angiotensin on isolated guinea-pig ileum. *Brit. J. Pharmacol.* 28, 93 - 104 (1966).
- Grimes, P., von Sallmann, L.: Comparative anatomy of the ciliary nerves. *Arch. Ophthalmol.* 64, 81 - 91 (1960).
- Gyermek, L., Sigg, E.B., Bindler, E.: Ganglionic stimulant action of muscarine. *Amer. J. Physiol.* 204, 68 - 70 (1963).
- Haefely, W.: Effects of catecholamines in the cat superior cervical ganglion and their postulated rôle as physiological modulators of ganglionic transmission. *Progr. in Brain Res.* 31, 61 - 72 (1969).
- " Some actions of bradykinin and related peptides on autonomic ganglion cells. In: *Bradykinin and related kinins*, pp. 591 - 599. Plenum Press (1970a).
- " Slow synaptic potentials in the cat superior cervical ganglion (SCG) in situ. *Experientia (Basel)* 26, 690 (1970b).
- " Effects of serotonin (5-HT) and some related indole compounds in a mammalian sympathetic ganglion. *Experientia (Basel)* 27, 1112 (1971).
- " Electrophysiology of the adrenergic neuron. (Reprint from *Handbook of exp. Pharmacology*). Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1972. Printed in Germany pp. 661 - 725 (1972).
- " The effects of 1,1-dimethyl-4-phenyl-piperazinum (DMPP) in the cat superior cervical ganglion in situ. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 284, 57 - 91 (1974a).
- " The effects of various nicotine-like agents in the cat superior cervical ganglion in situ. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 281, 93 - 117 (1974b).
- " Muscarinic postsynaptic events in the cat superior cervical ganglion in situ. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 281, 119 - 143 (1974c).
- " The effects of 5-hydroxytryptamine and of some related compounds on the cat superior cervical ganglion in situ. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 281, 145 - 165 (1974d).
- Haefely, W., Hürlimann, A., Thoenen, H.: The effect of bradykinin and angiotensin on ganglionic transmission. In: *Erdös, E.G., N. Back, F. Sicuteri, and A.F. Wilde (eds.): Hypotensive polypeptides*, pp. 314 - 327. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1966).

- Haefely, W., Hürlimann, A., Thoenen, H.: Wirkungen von Nikotin, DMPP, TMA, Amphetamin und KCl auf das Demarkationspotential des Ganglion cervicale superius und die ganglionäre Transmission. *Helv. Physiol. Acta* 25, 418 - 419 (1967).
- Haeusler, G., Thoenen, H., Haefely, W., Hürlimann, A.: Electrical events in cardiac adrenergic nerves and noradrenaline release from the heart induced by acetylcholine and KCl. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 261, 389 - 411 (1968).
- Hakansson, R., Owman, Ch.: Concomitant histochemical demonstration of histamin and catecholamines in enterochromaffin-like cells of gastric mucosa. *Life Sci.* 6, 759 - 766 (1967).
- Holman, M.E., Muir, T.C., Szurszewski, J.H., Yonemura, K.: Effect of iontophoretic application of cholinergic agonists and their antagonists to guinea-pig pelvic ganglia. *Brit. J. Pharmacol.* 41, 26 - 40 (1971).
- Hursh, J.B.: Conduction velocity and diameter of nerve fibres. *Amer. J. Physiol.* 127, 131 - 139 (1939).
- Jaramillo, J., Valle, R.L.: Ganglion blockade by muscarine, oxotremorine and AHR-602. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 158, 80 - 88 (1967a).
- " " Nonmuscarinic stimulation and block of a sympathetic ganglion by 4-(m-chlorophenylcarbamoxyloxy)-2-butyryltrimethylammonium chloride (McN-A-343). *J. Pharmacol. exp. Ther.* 157, 337 - 345 (1967b).
- " " A comparison of the ganglionic stimulating and blocking properties of some nicotinic drugs. *Arch. int. Pharmacodyn.* 174, 88 - 97 (1968).
- Kerkut, G.A., Thomas, R.C.: An electrogenic sodium pump in snail nerve cells. *Comp. Biochem. Physiol.* 14, 167 - 183 (1965).
- Koketsu, K., Nishi, S.: Cholinergic receptors at sympathetic pre-ganglionic nerve terminals. *J. Physiol. (Lond.)* 196, 293 - 310 (1968).
- Koketsu, K., Nishi, S., Noda, Y.: Effects of physostigmine on the afterdischarge and slow postsynaptic potentials of bullfrog sympathetic ganglia. *Brit. J. Pharmacol.* 34, 177 - 188 (1968).
- Kosterlitz, H.W., Lees, G.M., Wallis, D.I.: Further evidence for an electrogenic sodium pump in a mammalian sympathetic ganglion. *Proc. Brit. Pharmacol. Soc.*, January 1970.
- Larrabee, M.G., Posternak, J.M.: Selective action of anesthetics on synapses and axons in mammalian sympathetic ganglia. *J. Neurophysiol.* 15, 91 - 114 (1952).

- Libet, B.: Slow synaptic responses and excitatory changes in sympathetic ganglia. J. Physiol. (Lond.) 174, 1 - 25 (1964).
- " Generation of slow inhibitory and excitatory postsynaptic potentials. Fed. Proceed. 29, 1945 - 1956 (1970).
- Libet, B., Kobayashi, H.: Generation of adrenergic and cholinergic potentials in sympathetic ganglion cells. Science 169, 1530 - 1532 (1969).
- Löffelholz, K., Muscholl, E.: A muscarinic inhibition of the nor-adrenaline release evoked by postganglionic sympathetic nerve stimulation. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 265, 1 - 15 (1969).
- Melnichenko, L.V., Skok, V.I.: Elektrophysiologische Untersuchungen am Ganglion ciliare der Katze. Neirofisiol. (Kiev) 1, 101 - 108 (1969). Uebersetzung aus dem Russischen.
- Nakajima, S., Takahashi, K.: Post-tetanic hyperpolarization and electrogenic Na⁺-pump in stretch receptor neurone of crayfish. J. Physiol. (Lond.) 187, 105 - 127 (1966).
- Nishi, S., Soeda, H., Koketsu, K.: Studies on sympathetic B and C neurons and patterns of preganglionic innervation. J. cell. comp. Physiol. 66, 19 - 32 (1965).
- Page, I.H., McCubbin, J.W.: The variable arterial pressure response to serotonin in laboratory animals and man. Circulation Res. 1, 354 - 362 (1953).
- Pardo, E.G., Cato, J., Gijon, E., Alonso de Florida, F.: Influence of several adrenergic drugs on synaptic transmission through the superior cervical and ciliary ganglia of the cat. J. Pharmacol. exp. Ther. 139, 296 - 303 (1963).
- Pascoe, J.E.: The effect of acetylcholine and other drugs on the isolated superior cervical ganglion. J. Physiol. (Lond.) 132, 242 - 255 (1956).
- Perry, W.L.M., Talesnik, J.: The role of acetylcholine in synaptic transmission at parasympathetic ganglia. J. Physiol. (Lond.) 119, 455 - 469 (1953).
- Pines, L., Friedmann, E.: Zur vergleichenden Histologie des Ganglion ciliare bei Säugetieren. Z. mikr.-anat. Forschung 16, 259 - 294 (1929).
- Rang, H.P., Ritchie, J.M.: On the electrogenic sodium pump in mammalian non-myelinated nerve fibres and its activation by various external cations. J. Physiol. (Lond.) 196, 183 - 221 (1968).
- Ritchie, J.M., Straub, R.W.: The hyperpolarization which follows activity in mammalian non-medullated fibres. J. Physiol. (Lond.) 136, 80 - 97 (1957).

- Roszkowski, A.P.: An unusual type of sympathetic ganglionic stimulant. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 132, 156 - 170 (1961).
- Saxena, P.R.: Muscarinic receptor sites in parasympathetic ganglia of the urinary bladder of the dog. *Arch. int. Pharmacodyn.* 189, 413 - 414 (1971).
- Skok, V.I.: Origin of the after-depression of the sympathetic ganglion. *Neurosciences Translation* 1, 40 - 46 (1967/1968).
- Slavich, E.: Confronti fra la morfologia di gangli del parasimpatico encefalico e del simpatico cervicale con speciale riguardo alla struttura del ganglio ciliare. *Z. Zellforschung* 15, 688 - 730 (1932).
- Taira, N., Matsumara, S., Hashimoto, K.: Excitation of the parasympathetic ganglia of the canine urinary bladder through a muscarinic mechanism. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 176, 93 - 100 (1971).
- Takeshige, Ch., Pappano, A.J., De Groat, W.C., Volle, R.L.: Ganglionic blockade produced in sympathetic ganglia by cholinomimetic drugs. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 141, 333 - 342 (1963).
- Takeshige, Ch., Volle, R.L.: Bimodal response of sympathetic ganglia to acetylcholine following eserine or repetitive preganglionic stimulation. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 138, 66 - 73 (1962).
- " " Cholinoceptive sites in denervated sympathetic ganglia. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 141, 206 - 213 (1963a).
- " " Asynchronous postganglionic firing from the cat superior cervical ganglion treated with neostigmine. *Br. J. Pharmacol.* 20, 214 - 220 (1963b).
- " " Modification of ganglionic responses to cholinomimetic drugs following preganglionic stimulation, anticholinesterase agents and pilocarpine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 146, 335 - 343 (1964).
- Tobari, I.: Electronmicroscopic study of ciliary ganglion. I. Fine structure of the ciliary ganglion cell in the cat. *Acta Soc. Ophthalmol. Jap.* 75, 719 - 727 (1971).
- Trendelenburg, U.: Some aspects of the pharmacology of autonomic ganglion cells. *Ergebn. Physiol.* 59, 1 - 85 (1967).
- Tum Suden, C., Marrazzi, A.S.: Synaptic inhibitory action of adrenaline at parasympathetic synapses. *Fed. Proceed.* 10, 138 (1951).
- Tum Suden, C., Hart, E.R., Lindberg, R., Marrazzi, A.S.: Pharmacologic and anatomic indications of adrenergic neurons participating in synapses at parasympathetic ganglia (ciliary). *J. Pharmacol. exp. Ther.* 103, 364 (1951).

- Volle, R.L.: The actions of several ganglion blocking agents on the postganglionic discharge induced by diisopropyl phosphorofluoridate (DFP) in sympathetic ganglia. J. Pharmacol. exp. Ther. 135, 45 - 53 (1962).
- " Hyperpolarization and blockade of ganglionic transmission. Arch. int. Pharmacodyn. 169, 35 - 43 (1967).
- Whitteridge, D.: The transmission of impulses through the ciliary ganglion. J. Physiol. (Lond.) 89, 99 - 111 (1937).
- Wyllie, J.H., Hesselbo, T., Black, J.W.: Effects in man of histamine H_2 -receptor blockade by burimamide. Lancet, Nov. 25, 1117 - 1120 (1972).

Curriculum vitae

Ich, Werner Rudolf S c h a f f n e r , wurde am 16. Sept. 1944 als Sohn des Emil und der Elisabeth Schaffner geb. Merkel in Basel geboren. Ich bin Schweizerbürger mit Heimatort Basel und Maisprach (BL). Meine Eltern sind wohnhaft in Basel. Von Beruf ist mein Vater Architekt.

In den Jahren 1955 - 1963 besuchte ich das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Basel und bestand dort im Frühjahr 1963 die Matura Typus C. Seit Sommersemester 1963 bin ich an der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel immatrikuliert mit Hauptfach Zoologie und den Nebenfächern Botanik, Chemie und medizinische Mikrobiologie. Für das Wintersemester 1967/68 und das Sommersemester 1968 war ich dispensiert.

Vorlesungen und Uebungen im Hauptfach besuchte, ich bei den Proff. Flückiger, Geigy, Lang, Nüesch, Portmann, Schenkel und Stingelin; bei den Privatdozenten Aeschlimann, Fioroni, Reiff und bei Ehrendozent Hürzeler. Die Nebenfachstudien absolvierte ich bei den Proff. Erlenmeyer, Fallab, Geiger-Huber, Löffler, Tamm und Zoller.

Die Dissertation entstand unter der Leitung der Proff. Stingelin und Hürlimann.

Zur Zeit bin ich bei F. Hoffmann-La Roche & Co. in der experimentellen medizinischen Forschung angestellt.

